

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia  
de la Ciencia



**TESIS DOCTORAL**

**Nuevos factores asociados a la densidad mamográfica**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Ana Maria Pedraza Flechas**

Directora

**Beatriz Pérez Gómez**

**Madrid, 2018**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA E  
HISTORIA DE LA CIENCIA**



**TESIS DOCTORAL**

**NUEVOS FACTORES ASOCIADOS A LA DENSIDAD MAMOGRÁFICA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA  
PRESENTA POR**

**Ana María Pedraza Flechas**

Directora

**Beatriz Pérez Gómez**

**Madrid, 2017**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA  
E HISTORIA DE LA CIENCIA



**NUEVOS FACTORES ASOCIADOS A LA DENSIDAD MAMOGRÁFICA**

**TESIS DOCTORAL**

**Ana María Pedraza Flechas**

**DIRECTORA**

**Beatriz Pérez Gómez**

**Madrid, 2017**



Dña. BEATRIZ PÉREZ GÓMEZ, Científica Titular del Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer del Centro Nacional de Epidemiología, del ISCIII

**CERTIFICA**

Que el proyecto de tesis doctoral titulado “Nuevos factores asociados a la densidad mamográfica” ha sido realizado bajo mi dirección por Doña Ana María Pedraza Flechas y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que conste a todo los efectos, firmo el presente certificado en Madrid, a 21 de Marzo de 2017



**Fdo: Beatriz Pérez Gómez, MD PhD MPH**

Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer

Centro Nacional de Epidemiología

Instituto de Salud Carlos III (SPAIN)



***A mis Padres por su apoyo y confianza***





## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a la Dra. Beatriz Pérez, mi directora de tesis, por su extraordinario trabajo, atención y orientación continúa sin los que esta tesis no hubiera sido posible. Especial mención merece que me aceptara para trabajar a su lado, mostrando cada día grandes dosis de paciencia y generosidad para compartir sus reconocidas habilidades y extensos conocimientos. Durante los años para desarrollar esta tesis, siempre he tenido el privilegio de contar con ella, su consejo, enseñanzas y motivación sin límite.

También quiero mostrar agradecimiento a todos los miembros del Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer: Marina, Gonzalo, Nuria, Virginia, Rebeca, Elena, Pablo, Javi, Adela, Nerea, Mario, Javier, Eva, Roberto, Olivier, Ángel, Ángeles y Pilar. Son un grupo de impresionantes profesionales, siempre con una gran disposición a enseñar y a trabajar en equipo. Representa para mí un inmenso orgullo haber sido miembro del Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer.

Finalmente, dedico este trabajo de tesis a mis padres por su incondicional amor y apoyo, por ayudarme a superar todos los obstáculos, a sobreponerme a todas las derrotas y hacerme creer en mí misma. Quiero también agradecer a mi hermana, quien representa un modelo de vida de para mí, por su comprensión, consejos y protección.

---

La realización de esta tesis fue posible gracias a la financiación proporcionada por el Instituto de Salud Carlos III, contrato-beca PFIS FI14CIII/00013.

## ÍNDICE

<b>ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>v</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>xiii</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1.1. El cáncer de mama .....	3
1.2. ¿Qué es la densidad mamográfica?.....	9
1.3. ¿Cómo se mide la densidad mamográfica?.....	13
1.4. DM-Scan: herramienta específica para mamografías digitales.....	16
1.5. Factores de riesgo de la densidad mamográfica .....	18
1.6. Nuevas hipótesis: Disrupción del ritmo circadiano y patología tiroidea y densidad mamográfica .....	20
<b>2. HIPOTESIS.....</b>	<b>41</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>45</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>49</b>
4.1. Contexto del estudio .....	51
4.2. Población de estudio .....	52
4.3. Tamaño muestral y reclutamiento .....	53
4.4. Descripción de las participantes.....	54
4.5. Fuentes de información.....	56
4.6. Consideraciones éticas .....	62
4.7. Análisis estadístico.....	62
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>67</b>
5.1. Trabajo en turnos nocturnos .....	69
5.2. Patrones y problemas del sueño .....	69
5.3. Enfermedades tiroideas.....	86
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>93</b>
6.1. Sobre la metodología: fortalezas y limitaciones .....	95
6.2. Sobre la disrupción del ciclo circadiano y la densidad mamográfica .....	101

6.3.	Sobre la densidad mamográfica y las enfermedades tiroideas .....	113
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>119</b>
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>123</b>
<b>9.</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>155</b>
ANEXO 1:	Tabla 16. Asociación ente trabajo actual o reciente (finalizó hace menos de 1 año) en turnos nocturnos y densidad mamográfica.....	157
ANEXO 2:	Tabla 17. Asociación del trabajo en turnos nocturnos y la densidad mamográfica, análisis de sensibilidad. ....	158
ANEXO 3:	Publicaciones y comunicaciones a congresos generadas a partir de esta tesis. ....	162

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

<b>Tabla 1.</b> Factores de riesgo de cáncer de mama. ....	4
<b>Tabla 2.</b> Características del programa de cribado en España por Comunidades Autónomas .	7
<b>Tabla 3.</b> Principales métodos de clasificación de la densidad mamográfica.....	14
<b>Tabla 4.</b> Meta-análisis de la relación entre el trabajo en turnos nocturnos y el cáncer de mama .....	27
<b>Tabla 5.</b> Consumo y nivel nutricional de yodo.....	33
<b>Tabla 6.</b> Características generales de las participantes de los proyectos DDM-Spain y Var-DDM. ....	54
<b>Tabla 7.</b> Principales características de las mujeres según sus antecedentes de trabajo en turnos nocturnos. ....	69
<b>Tabla 8.</b> Asociación de la densidad mamográfica y el trabajo en turnos nocturnos, global y por estatus menopáusico. ....	72
<b>Tabla 9.</b> Asociación de la densidad mamográfica y las características de exposición en las mujeres que han trabajado en turnos nocturnos, globalmente y por estatus menopáusico.....	75
<b>Tabla 10.</b> Características de las participantes por patrones de sueño y por frecuencia y duración de las siestas. ....	78
<b>Tabla 11.</b> Características de las participantes en relación a los problemas del sueño. ....	80
<b>Tabla 12.</b> Asociación entre las características del sueño, sus problemas y la densidad mamográfica. ....	83
<b>Tabla 13.</b> Características de las participantes con/sin enfermedades tiroideas. ....	87
<b>Tabla 14.</b> Análisis multivariante de enfermedades tiroideas y densidad mamográfica, en conjunto y estratificado por estatus menopáusico. ....	90
<b>ANEXO 1: Tabla 15.</b> Asociación ente trabajo actual o reciente (finalizó hace menos de 1 años) en turnos nocturnos y densidad mamográfica. ....	157
<b>ANEXO 2: Tabla 16.</b> Asociación del trabajo en turnos nocturnos y la densidad mamográfica, análisis de sensibilidad.....	158

<b>Figura 1.</b> Mortalidad municipal por cáncer de mama en mujeres Españolas (2004-2008) ....	3
<b>Figura 2.</b> Recomendaciones para la prevención del cáncer. ....	5
<b>Figura 3.</b> Imagen mamográfica. La línea verde define el borde de la zona densa y la línea roja, el borde de la mama. ....	9
<b>Figura 4.</b> Diagrama de organización y componentes de la mama, casos de baja (a) y alta (b) densidad mamográfica (DM). ....	11
<b>Figura 5.</b> Muestra histológicas de biopsia de área: no densa (a) y densa (b) de la mama.....	12
<b>Figura 6.</b> Interfase del software DM-Scan .....	17
<b>Figura 7.</b> Efectos anti-neoplásicos de la melatonina .....	24
<b>Figura 8.</b> Eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo. ....	31
<b>Figura 9.</b> Situación nutricional de yodo en Europa.....	34
<b>Figura 10.</b> Prevalencia de hipotiroidismo e hipertiroidismo por edad y sexo.....	37
<b>Figura 11.</b> Participación en los programas de cribado de cáncer de mama 2009.....	52
<b>Figura 12.</b> Diagrama de flujo de número de participantes en los estudios DDM-Spain y Var-DDM y número de mujeres incluidas en los análisis de trabajo en turnos nocturnos (A), patrones y problemas del sueño (B) y enfermedades tiroideas (C).....	55
<b>Figura 13.</b> Asociación dosis-respuesta entre exposición acumulada a turnos nocturnos y el porcentaje de la densidad mamográfica. ....	77
<b>Figura 14.</b> Posibles vías de asociación entre el trabajo en turnos nocturnos y la densidad mamográfica. (Las líneas rojas continuas indican las relaciones directas y las líneas verdes discontinuas indican una relación inversa) .....	105

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

<b>AICR</b>	Instituto Americano para la Investigación del Cáncer - American Institute for Cancer Research
<b>BI-RADS</b>	Sistema de reporte de la imágenes de mama - Breast Imaging Reporting and Data System
<b>DDM-Spain</b>	Estudio de los Determinantes de la densidad mamográfica en las mujeres participantes de los programas de detección precoz del cáncer de mama en España
<b>DM</b>	Densidad Mamográfica
<b>ER</b>	Receptor de estrógenos – estrogen receptors
<b>FESNAD</b>	Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>IARC</b>	Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer - International Agency for Research on Cancer
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>IGF-1</b>	Factor de crecimiento similar a la insulina 1
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>MD</b>	Mammographic Density
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PR</b>	Receptores de progesterona – progesterone receptors
<b>SIR</b>	Razón de incidencia estandarizada - standardized incidence ratios
<b>T3</b>	Triyodotironina
<b>T4</b>	Tiroxina
<b>TG</b>	Tiroglobulina
<b>TGF-B1</b>	Factor de crecimiento beta 1
<b>THS</b>	Terapia hormonal sustitutiva
<b>TNF</b>	Factor de necrosis tumoral – factor de necrosis tumoral
<b>TPO</b>	Enzima tiroperoxidasa
<b>TPO-Ab</b>	Anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea
<b>TRH/TSHRH</b>	Hormona liberadora de tirotropina
<b>TSH</b>	Tirotropina u hormona estimulante de la tiroides
<b>Var-DDM</b>	Estudio de la Variabilidad de la densidad mamográfica en mujeres españolas: asociación con hábitos, factores reproductivos y determinantes genéticos.
<b>VEGF</b>	Factor de crecimiento endotelial vascular – vascular endothelial growth factor



**WCRF** Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer , World Cancer  
Research Fund International

## RESUMEN

### Introducción

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres españolas, con una cifra estimada de 25.000 casos nuevos cada año. Uno de los marcadores de riesgo más importantes y más estudiados en la actualidad para este tipo de tumor es la densidad mamográfica (DM), que se corresponde con la proporción de área clara de la imagen mamográfica. La DM se ha asociado con la mayoría de los factores de riesgo clásicos de cáncer de mama, pero existen aún lagunas sobre su posible relación con exposiciones asociadas al riesgo de tener este tumor, como por ejemplo, la disrupción del ritmo circadiano, o en exposiciones cuya relación con el cáncer de mama está aún en estudio como son los problemas tiroideos.

Según la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC), el trabajo en turnos de noche que implica disrupción circadiana es probablemente carcinogénico en humanos (Grupo-2A). Es una exposición frecuente, ya que del 12% al 22% de los trabajadores en España lo hacen en turno de noche. A pesar de estos datos, el estudio del trabajo en turnos nocturnos y de problemas de sueño con relación a la DM es muy escaso.

Otro posible factor que puede tener relación con el cáncer de mama es la patología tiroidea. Los resultados de los estudios que evalúan la asociación entre las

enfermedades del tiroides, especialmente el hipotiroidismo, y este tumor ofrecen resultados contradictorios. El papel de estos trastornos en relación con la DM no ha sido estudiado aún.

Esta tesis se enmarca en los proyectos DDM-Spain y Var-DDM-Spain, dos proyectos que investigan los determinantes de la DM en centros de cribado de cáncer de mama de siete comunidades autónomas Españolas (Aragón, Islas Baleares, Castilla y León, Cataluña, Galicia, Navarra y la Comunidad Valenciana).

## **Objetivos**

El objetivo de la tesis es estudiar la relación entre la DM y a) disrupción del ritmo circadiano bien por trabajo en turnos nocturnos, bien por problemas o diferencias en patrones del sueño; y b) antecedentes personales de enfermedad tiroidea.

## **Métodos**

En 2007-2008, el estudio DDM-Spain reclutó aproximadamente a 500 mujeres en cada uno de los 7 centros de cribado de cáncer de mama incluidos, alcanzándose una muestra final de 3.584 mujeres (criterios de exclusión: cáncer de mama, ovario o mamoplastia previa). La tasa de participación fue de un 74,5%. Todas las mujeres firmaron un consentimiento informado y, al acudir a su ronda de cribado, contestaron una entrevista personal detallada sobre historial personal y familiar, estilos de vida y antecedentes laborales en turnos nocturnos. Los entrevistadores pesaron y midieron a

todas las mujeres de acuerdo a protocolos pre-establecidos. En 2010, gracias al estudio Var-DDM, se consiguió contactar con 3.119 de las participantes cerca de la ronda de cribado siguiente. A estas mujeres se les realizó una nueva encuesta telefónica, incluyendo preguntas específicas sobre antecedentes de enfermedad tiroidea y sobre problemas y hábitos de sueño.

Las participantes permitieron acceder a su historial mamográfico, el cual se digitalizó. En 3.309 de las mujeres se pudo localizar la mamografía correspondiente a la ronda de cribado coincidente con la primera encuesta y en 2.890 la de la ronda cercana a la segunda encuesta. Posteriormente, dos radiólogas estimaron los porcentajes de DM mediante un software semi-automatizado (DM-scan, <http://dmscan.iti.upv.es>) específicamente diseñado para estos proyectos. Se estimaron los índices de correlación intraclase intra e interobservador, siendo ambos superiores a 0,9.

Para evaluar la asociación entre la DM y las variables de estudio (enfermedades tiroideas, trabajo en turnos de noche y problemas de sueño), se calculó el logaritmo del porcentaje de la DM y se ajustaron modelos multinivel de regresión lineal, utilizando el centro de cribado como término de efectos aleatorios. Los modelos se ajustaron por edad, índice de masa corporal, estatus menopaúsico, número de hijos, uso de terapia hormonal sustitutiva, antecedentes familiares de cáncer de mama, tabaquismo, consumo de alcohol, ingesta calórica, actividad física, tipo de mamografía, radióloga y variables relacionadas específicamente con la de interés (i.e. estimación de ingesta de yodo). Los coeficientes de regresión y los errores estándar de los modelos

se exponenciaron para obtener la razón de la media geométrica de los grupos comparados en las diferentes categorías y para estimar la media geométrica del porcentaje de densidad ajustado. Se evaluó la posible interacción de las variables de estudio mencionadas con el estatus menopáusico mediante el test de razón de verosimilitud.

## Resultados

Un 8,8% de las mujeres habían trabajado en turno de noche durante más de un año en su vida. Aunque haber tenido esta exposición no se asoció con la DM ( $e^{\beta}$ : 0,96; IC-95%: 0,86-1,06), sí se observó que la media geométrica del porcentaje de DM en las mujeres con más de 15 años de trabajo en turnos nocturnos fue un 25% mayor que la de las que no tuvieron esta exposición ( $DM_{>15 \text{ años}}$ : 20,7% vs  $DM_{\text{nunca}}$ : 16,5%;  $e^{\beta}$ : 1,25; IC-95%: 1,01-1,54). La asociación se observó principalmente en las mujeres postmenopáusicas ( $e^{\beta}$ : 1,28; IC-95%: 1,00-1,64). Entre las mujeres expuestas a trabajo en turnos nocturnos, aquellas con 2 o menos turnos nocturnos por semana tuvieron mayor DM que las que realizaban 5-7 turnos nocturnos por semana ( $e^{\beta}$ : 1,42; IC-95%: 1,10-1,84).

Con respecto a los patrones de sueño, el 80,9% de las mujeres referían tener un horario regular de sueño. Nuestras participantes dormían una media de 6,8 horas/día. En promedio se iban a dormir alrededor de las 11:52 pm, y el 43% de ellas se echaban una siesta al menos una vez a la semana. Ninguna de estas características se asoció con la DM. Tampoco los problemas de sueño no se relacionaron con la DM ( $e^{\beta}$ : 1,04;

IC-95%: 0,98-1,10); sin embargo, las mujeres con cambios frecuentes en su horario de ir a dormir por motivos de ansiedad/depresión sí tuvieron mayor DM ( $e^{\beta}$ : 1,53; IC-95%: 1,04-2,26).

El 13,9% de las participantes tenían antecedentes personales de enfermedades tiroideas. La DM no se asoció con el hipertiroidismo ( $e^{\beta}$ : 1,05, IC-95%: 0,82-1,36), ni con el hipotiroidismo ( $e^{\beta}$ : 1,02, IC-95%: 0,75-1,38), ni con nódulos tiroideos ( $e^{\beta}$ : 1,01, IC-95%: 0,85-1,19) ni con cáncer de tiroides ( $e^{\beta}$ : 1,03, IC-95%: 0,56-1,92). Sin embargo, las mujeres con bocio tuvieron menor DM ( $DM_{\text{no-bocio}}$ : 13,4% vs  $DM_{\text{bocio}}$ : 10,6%;  $e^{\beta}$ : 0,79, IC-95%: 0,64-0,98), y aquellas con tiroiditis de Hashimoto tuvieron mayor DM ( $DM_{\text{no-tiroiditis}}$ : 13,3% vs  $DM_{\text{tiroiditis}}$ : 25,8% ;  $e^{\beta}$ : 1,94, IC-95%: 1,00-3,77).

## Conclusiones

Nuestros resultados muestran que el trabajo de larga duración en turnos nocturnos está asociado con la DM. Dicho fenotipo podría jugar un papel intermedio en la aun no plenamente comprendida relación entre el trabajo en turnos nocturnos y el cáncer de mama. Los trastornos del sueño y la duración del sueño no están asociados con la DM, y es poco probable que ésta medie en cualquier relación entre el cáncer de mama y los trastornos del sueño, en caso de que exista alguna.

No se encontró relación entre la DM y las enfermedades tiroideas funcionales (hipotiroidismo e hipertiroidismo). Sin embargo, encontramos una asociación

significativa entre el bocio y la tiroiditis de Hashimoto con la DM, lo que requiere ser confirmado y estudiado con mayor profundidad en futuros estudios.

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Breast cancer is the most frequent type of cancer among Spanish women, with approximately 25,000 new cases every year. One of the most important and widely investigated risk markers for this type of tumor is the mammographic density (MD), which corresponds to the proportion of light area in the mammographic image. MD has been associated with most of the classic breast cancer risk factors, but there are still some gaps about its possible relation with exposures associated to the development of this tumor, for example, circadian rhythm disruption or exposures that are still under investigation like thyroid disorders.

According to the International Agency for Research on Cancer (IARC), night shift work involving circadian disruption is probably carcinogenic for humans (2A group). This type of work is a common exposure, since between 12% and 22% of workers in Spain do night shifts. Despite this data, the research on night shift work and sleep problems in relation to MD is scarce.

Other possible factors that could be related to breast cancer are thyroid disorders. Results of studies evaluating the association between thyroid diseases, especially hypothyroidism, and this tumor are contradictory. The role of these factors in relation to mammographic density has not been studied so far.



This thesis is part of the DDM-Spain and Var-DDM projects, two research projects that study the determinants of mammographic density in the breast cancer screening centers from seven Spanish regions (Aragon, Balearic Islands, Castile-Leon, Catalonia, Galicia, Navarre and Valencian Community).

## **Objectives**

The aim of this thesis is to study the relation between MD and a) circadian rhythm disruption either by night shift work, or by problems or differences in sleep patterns; and b) personal history of thyroid disorders.

## **Methods**

In 2007-2008, DDM-Spain study recruit near 500 women of each of the 7 breast cancer screening centers included, reaching a final sample of 3,584 (exclusion criteria: breast or ovarian cancer, or mammoplasty). Participation rate was 74.5%. All the participants signed an informed consent form and, upon attending their screening round, answered a detailed personal interview on personal and family history, lifestyle information and occupational background in night-shifts. According to pre-established protocols, the interviewers weighed and measured all women. In 2010, thanks to the Var-DDM study, 3,199 participants were contacted around the next screening round. These women were given a new telephone survey including specific questions about history of thyroid disease and sleep problems and patterns.

The participants allowed access to their mammographic history, which was digitized. In 3,309 of the women the mammography corresponding to the screening round coinciding with the first survey could be located, and in 2,890 the one of the round close to the second survey. Subsequently, two radiologists estimated the percentage of DM using semi-automated software (DM-scan, <http://dmscan.iti.upv.es>) specifically designed for these projects. Intra and interobserver intraclass correlation indexes were estimated, both of which were higher than 0.9.

To evaluate the association between mammographic density and the study variables (thyroid diseases, night shift work and sleep problems), the log-transformed percentage of mammographic density was calculated and multilevel linear regression models were fitted using the screening-centers as a random effects term. The models were adjusted by age, body mass index, menopausal status, parity, use of hormone replacement therapy, family history of breast cancer, smoking, alcohol consumption, caloric intake, physical activity, type of mammogram, radiologist and variables specifically related to the one of interest (i.e., iodine intake estimation). The regression coefficients and the standard errors of the models were exponentiated to obtain the ratio of the geometric mean of the groups compared in the different categories and to estimate the geometric mean of the adjusted density percentage. The possible interaction of the mentioned study variables with menopausal status was assessed using likelihood ratio tests.

## Results

8.8% of the women had worked night shift for more than a year in their life. Although having this exposure was not associated with DM ( $e^{\beta}$ : 0.96; 95%CI: 0.86-1.06), the geometric mean of the percentage of DM in women that have worked in night shifts for more than 15 years was 25% higher than in those without this exposure ( $MD_{>15 \text{ years}}$ : 20.7% vs  $MD_{\text{never}}$ : 16.5% ;  $e^{\beta}$ : 1.25; 95%CI: 1.01-1.54). This association was mainly observed in postmenopausal participants ( $e^{\beta}$ : 1.28; 95%CI: 1.00-1.64). Among night-shift work exposed women, those with 2 night-shifts per week or less had higher MD than those with 5-7 nightshifts per week ( $e^{\beta}$ : 1.42; 95%CI: 1.10-1.84).

Regarding sleep patterns, 80.9% of the women reported having a regular sleep schedule. Our participants slept on average 6.8 hours/day, on average went to bed around 11:52 pm, and 43% of them took a nap at least once a week. None of these characteristics was associated with MD. Also, sleep problems were not related to MD ( $e^{\beta}$ : 1.04; 95%CI: 0.98-1.10); however, women with frequent changes in their bedtime due to anxiety/depression had higher MD ( $e^{\beta}$ : 1.53; 95%CI: 1.04-2.26).

13.9% of the participants had personal history of thyroid disease. MD was not associated with either hyperthyroidism ( $e^{\beta}$ : 1.05, 95%CI: 0.82-1.36) or hypothyroidism ( $e^{\beta}$ : 1.02, 95%CI: 0.75-1.38), thyroid nodules ( $e^{\beta}$ : 1.01, 95%CI: 0.85-1.19) or thyroid cancer ( $e^{\beta}$ : 1.03, 95%CI: 0.56-1.92). However, women with goiter had lower MD ( $MD_{\text{no-goiter}}$ : 13.4% vs  $MD_{\text{goiter}}$ : 10.6%;  $e^{\beta}$ : 0.79, 95%CI: 0.64-0.98) and those with Hashimoto

thyroiditis had higher MD ( $MD_{\text{no-thyroiditis}}$ : 13.3% vs  $MD_{\text{thyroiditis}}$ : 25.8% ;  $e^{\beta}$ : 1.94, 95%CI: 1.00-3.77).

### **Conclusions:**

Our results show that long term night-shift work is associated with MD. This phenotype could play an intermediate role in the still not fully understood relationship between night-shift work and breast cancer. Sleep problems and sleep duration are not associated to MD, thus it is unlikely that MD can play any role in any possible relationship between breast cancer and sleep problems.

We failed to demonstrate any association between MD and functional thyroid disorders (hypothyroidism and hyperthyroidism). However, there was a statistical significant association of goiter and Hashimoto thyroiditis with MD, which should be confirmed in further studies.



## 1. INTRODUCCIÓN

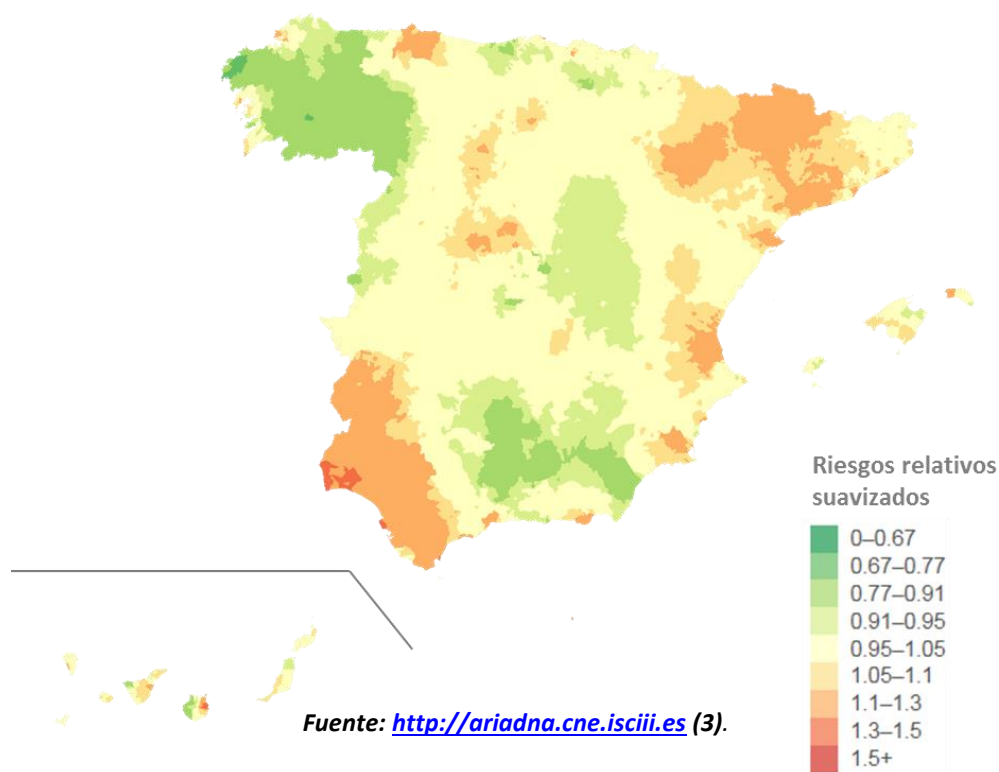
---



## 1.1. El cáncer de mama

El cáncer de mama es el cáncer femenino más frecuente del mundo (1). Se estima que en 2012 se diagnosticaron más de un millón y medio de nuevos casos (1). En ese mismo año en España, se presentaron más de 25.000 nuevos casos y murieron más de 6.000 mujeres por esta causa (1,2). La probabilidad de desarrollar cáncer de mama antes de los 75 años, en nuestro país, es de 7% (2). La tasa de mortalidad estandarizada de cáncer de mama en España para el año 2014 fue de 15,9 muertes por 100.000 habitantes (2) y aunque no hay un claro patrón geográfico, las tasas más altas se presentaron en la región de Cataluña y en la zona sur occidental del país (3), como se observa en la figura 1.

**Figura 1. Mortalidad municipal por cáncer de mama en mujeres Españolas (2004-2008)**





La mortalidad por cáncer de mama ha disminuido en España en las últimas dos décadas (4) al tiempo que su supervivencia ha mejorado, con cifras de supervivencia relativa a 5 años del 82,4% para el año 2012 (5). Sin embargo, en ese mismo año, más de 100.000 mujeres tenían éste tumor (2) y se estima que esta cifra aumentará alrededor de 6.000 casos en el año 2035 (1,6).

A pesar de la magnitud de éste problema de salud pública, el conocimiento actual sobre la etiología del cáncer de mama tiene aún importantes lagunas. En la tabla 1, se presenta un listado de los factores de riesgo de cáncer de mama y sus riesgos relativos.

**Tabla 1. Factores de riesgo de cáncer de mama.**












Factor de riesgo	Riesgo relativo
Mutación BRCA1 o BRCA2	10,0-32,0
<i>Historia familiar de cáncer de mama u ovario (sin mutaciones conocidas)</i>	
1 familiar en 1 <sup>er</sup> grado	1,5-2,0
2 familiares en 1 <sup>er</sup> grado	3,0
3 o más familiares en 1 <sup>er</sup> grado	4,0
1 familiar en 2 <sup>do</sup> grado	1,2-1,5
Radiación terapéutica en el tórax antes de los 30 años	7,0-17,0
<i>Factores Hormonales</i>	
Maternidad tardía (>30 años) o nuliparidad	1,2-1,7
Menarquia temprana (<12 años) o menopausia tardía (>55 años)	1,2-1,3
Terapia de hormonal sustitutiva combinada (≥ 10 años)	1,5
Obesidad post-menopáusica	1,2-1,9
Consumo de alcohol (2 copas/días vs. ninguna)	1,2
Tabaquismo (≥40 años vs. nunca)	1,4-1,6
Estilo de vida sedentario	1,1-1,8
Raza caucásica	1,1-1,5
Densidad mamográfica (muy densa vs. fundamentalmente grasa)	5,0
Hiperplasia atípica ductal o lobular, o carcinoma lobular in situ en biopsia de mama previa	4,0

Fuentes: N Engl J Med 2011; 365:1025-32 (7), Am. J. Epidemiol 1994;139:1001-7 (8) y Int. J. Cancer 2002;100:723-8 (9).

Los factores clásicos, como, la edad, los antecedentes familiares de cáncer de mama y los factores reproductivos, sólo explican un porcentaje relativamente bajo de los casos nuevos que aparecen (7) y además no son modificables. Por el contrario, los

factores relacionados con los estilos de vida, a pesar de tener menores riesgos relativos, son un elemento fundamental en las estrategias de prevención primaria del cáncer de mama (10). La Unión Europea ha publicado varias versiones del Código Europeo contra el Cáncer, que recoge 12 recomendaciones básicas para prevenir el cáncer, algunas directamente relacionadas con los tumores mamarios (11). También en el año 2007, el Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer (WCRF, World Cancer Research Fund) y el Instituto Americano para la Investigación del Cáncer (AICR, American Institute for Cancer Research) revisaron la evidencia epidemiológica sobre dieta, ejercicio físico y cáncer, emitiendo 10 recomendaciones para su prevención (12), detalladas en la figura 2. Varios estudios han demostrado que la alta adherencia a estas recomendaciones se asocian con un menor riesgo de cáncer de mama (10,13).

**Figura 2. Recomendaciones para la prevención del cáncer.**

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>World Cancer Research Fund</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>American Institute for Cancer Research</p> </div> <div style="background-color: #2e7d32; color: white; padding: 5px; text-align: center; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">RECOMENDACIONES</div> </div>	
 <p>MANTENER UN PESO SALUDABLE</p>  <p>MOVERSE MAS</p>  <p>COMER BIEN</p>  <p>DISFRUTAR DE UNA DIETA BASADA EN PLANTAS</p>  <p>REDUCIR LA CARNE ROJA, EVITE LA CARNE PROCESADA</p>  <p>REDUCIR EL CONSUMO DE ALCOHOL</p>  <p>NO COMER MENOS SAL</p>  <p>PARA LA PREVENCIÓN DE CÁNCER NO USE SUPLEMENTOS</p>  <p>SI USTED PUEDE, AMAMANTE A SU BEBÉ</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mantenga un peso adecuado a lo largo de la vida evitando el sobrepeso y bajo peso.</li> <li>2. Practique actividad física moderada, al menos 30 min al día o 150 min a la semana.</li> <li>3. Limite el consumo de alimentos hipercalóricos y evite las bebidas azucaradas.</li> <li>4. Coma fruta, verdura, cereales integrales y legumbres variadas.</li> <li>5. Limite el consumo de carne roja y evite el consumo de carne procesada.</li> <li>6. Si toma alcohol, limite el número de bebidas a 1/día.</li> <li>7. Limite el consumo de sal y de alimentos procesados o conservados en sal.</li> <li>8. No use suplementos para protegerte contra el cáncer. Tome los nutrientes directamente de los alimentos.</li> <li>9. Lactancia materna exclusiva durante 6 meses.</li> <li>10. Los supervivientes de cáncer debe seguir estas recomendaciones</li> </ol>

*Fuente: WCRF. Nutrición, actividad física y prevención del cáncer. AICR, 2007(12).*

Otra de las estrategias de prevención primaria en estudio es la quimioprevención administrada a mujeres con alto riesgo de desarrollar la enfermedad, identificadas mediante modelos de predicción de riesgo basados en la combinaciones de factores de riesgo conocidos (14). Entre esos modelos, los más conocidos se encuentran el de Gail y el de Tyrer-Cuzick (15,16).

El modelo de Gail incluye como determinantes del riesgo la edad de la mujer, la edad a la menarquia y la del primer parto, la historia familiar de cáncer de mama y el historial médico de biopsias de mama (15). Tiene una sensibilidad del 44%-46% y una especificidad del 66% para la detección de mujeres que desarrollaran cáncer de mama en un periodo de 5 años (17) y ha sido recalibrado para poder ser utilizado en la población española (18).

El modelo de Tyrer-Cuzick añade: la edad de la menopausia, el peso y la talla, el uso de terapia de reemplazo hormonal y los resultados de pruebas genéticas para mutaciones tipo BRCA1 o BRCA2 (16). Ambos modelos tienen un buen poder predictivo global, pero tienen baja precisión a nivel individual para discriminar a las mujeres con alto o bajo riesgo (14,17,19).

Los ensayos clínicos llevados a cabo en mujeres de alto riesgo, han demostrado que algunos moduladores selectivos de los receptores de estrógenos como el tamoxifeno y el raloxifeno disminuyen entre un 30% y un 50% el riesgo de cáncer de mama ER+ (con receptores de estrógenos positivo) (20–22), lo que hace que se plantee pautar tratamientos de quimioprevención en mujeres que se consideran de alto riesgo para un tumor de éste tipo (21,23). Sin embargo, estos medicamentos tienen

importantes efectos adversos (i.e. cáncer de útero, eventos trombo-embólicos) (20,21) y la duración de sus efectos preventivos están sujetos al periodo de tratamiento (24,25).

En la actualidad, la prevención del cáncer de mama descansa principalmente en las estrategias de prevención secundaria, gracias al uso de la mamografía como herramienta de screening, validado para población general. Esto ha permitido establecer programas de cribado poblacional para la detección de tumores en estadios tempranos, con tratamientos menos agresivos y mayor tasa de supervivencia (7,26).

En España, el primer programa de cribado de cáncer de mama se instauró en la Comunidad Autónoma de Navarra en 1990. Las demás regiones fueron sumándose paulatinamente hasta cubrir todo el territorio nacional en el año 2001, con la implantación del programa en la Ciudad Autónoma de Ceuta. La población diana a nivel nacional es de más de cuatro millones de mujeres y la cobertura de la población objeto es del 99% (27). Estos programas invitan por correo postal, cada dos años, a todas las mujeres de 50 a 69 años (en algunas regiones de 45 a 69 años) a realizarse una mamografía (27). En promedio, la participación de las mujeres en los programas es del 65% (27), aunque hay grandes variaciones entre regiones, como se observa en la tabla 2.

**Tabla 2. Características del programa de cribado en España por Comunidades Autónomas**

Comunidad Autónoma	Año de inicio del programa	Grupo de edad diana	Población diana	Porcentaje de participación Año 2005
Andalucía	1995	50-65	689.000	72,1%
Aragón	1997	50-64	111.742	66,9%
Asturias	1991	50-69	134.279	74,2%

Comunidad Autónoma	Año de inicio del programa	Grupo de edad diana	Población diana	Porcentaje de participación Año 2005
Islas Baleares	1997	50-64	70.453	69,8%
Canarias	1999	50-69	173.808	57,7%
Cantabria	1997	50-64	49.850	56,9%
Castilla y León	1992	45-69	366.127	68,7%
Castilla-La Mancha	1992	45-68	230.098	60,1%
Cataluña	1992	50-69	562.955	62,9%
Ceuta	2001	45-65	6.767	24,9%
Extremadura	1998	50-65	74.908	57,6%
Galicia	1992	50-65	288.986	73,1%
La Rioja	1993	45-65	31.584	78,2%
Madrid	1999	50-64	531.143	33,9%
Murcia	1995	50-69	121.300	71,5%
Navarra	1990	45-69	84.263	88,0%
País Vasco	1995	50-64	205.293	80,6%
C. Valenciana	1992	45-69	581.047	73,0%
Total			4.313.603	65,0%

*Fuente: AATRM núm. 2006/01 (27,28).*

La tasa de detección global de tumores de mama en los programas de cribado españoles en el año 2012 fue de 4,2%, y la mayoría de los tumores detectados fueron invasivos (78,7%) (28). Los programas de cribado regulares han demostrado reducir la mortalidad de cáncer de mama, aunque hay que reconocer que los cribados poblacionales se asocian a efectos adversos como los falsos positivos y sobre-diagnóstico (29,30)

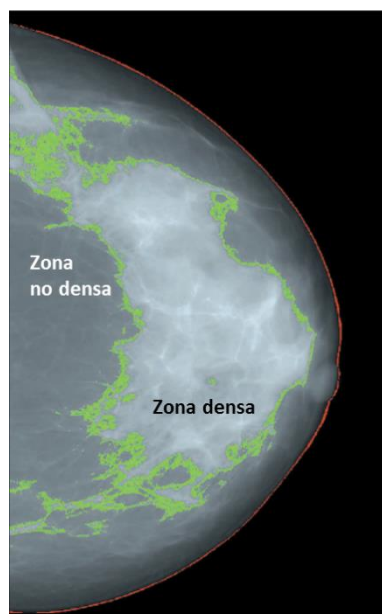
Las mamografías pueden aportar información extra. Además de la detección de estas lesiones tempranas, hace ya bastantes años que diversos autores han llamado la atención sobre el patrón de la imagen mamográfica, sugiriendo que el estudio de éste puede ayudar a identificar a mujeres sanas con mayor probabilidad de desarrollar un tumor mamario (31,32). Entre las características de la imagen que se están estudiando,

sin duda la que más relevancia está teniendo en la literatura científica reciente es la densidad mamográfica.

## 1.2. ¿Qué es la densidad mamográfica?

La densidad mamográfica es una descripción radiográfica del patrón del parénquima de la mama que se visualiza en la mamografía. La apariencia radiológica de la mama varía en las mujeres de acuerdo a las diferencias relativas de grasa, tejido conectivo y epitelial, y a la atenuación (absorción) por los rayos x característica de cada uno de estos tejidos (33,34). En la mamografía, el tejido graso es radiolúcido y se observa oscuro (negro), mientras que el tejido conectivo y el tejido epitelial son radiopacos y se observan claros (blancos). La densidad mamográfica corresponde a la proporción de área clara de la imagen (35,36), tal y como se observa en la figura 3.

**Figura 3. Imagen mamográfica.** La línea verde define el borde de la zona densa y la línea roja, el borde de la mama.



*Fuente: Boyd NF y cols. Lancet Oncol 2005;6:798-808 (34).*

Múltiples estudios han demostrado que una mujer con una alta densidad mamográfica tiene 4 a 6 veces más riesgo de cáncer de mama que una mujer de la misma edad e índice de masa corporal, pero con baja densidad (37,38).

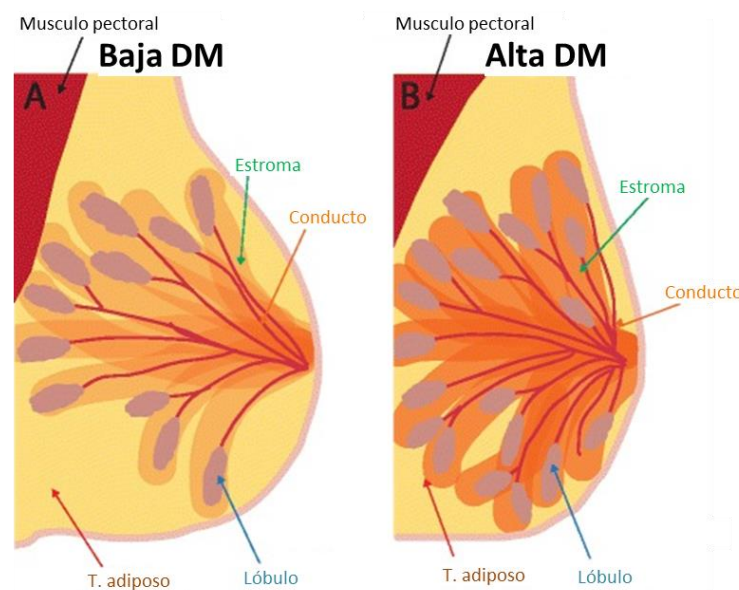
El riesgo relativo (RR) asociado a tener alta densidad mamográfica solo es superado por la edad y por la presencia de mutaciones de alta penetrancia (BRCA1 & BRCA2) (7,37,39), se estima que hasta un tercio de los casos de cáncer de mama pueden atribuirse a una densidad mamográfica de más del 50% (34).

La densidad mamográfica es el único bio-marcador no invasivo actualmente aceptado para el cáncer de mama (32,39,40). Se ha propuesto, incluso, considerarla como fenotipo intermedio para este tumor, dada su fuerte asociación con la enfermedad (39), su alta heredabilidad (41) y el hecho de que la mayoría de las lesiones cancerígenas tiene su origen en áreas densas de la mama (42–44). Algunos trabajos, además encuentran que los tumores originados de áreas densas de la mama tienen características asociadas a peor pronóstico (i.e. alto grado histológico, invasión linfo-vascular) en comparación con tumores originados en zonas no densas (45–48).

El extenso uso de las mamografías en población general hace que el interés de la densidad mamográfica a nivel clínico sea creciente. Su inclusión en los modelos de predicción de riesgo de cáncer de mama mejora la estimación de riesgo, especialmente en riesgos moderados y altos (14,19,49,50). Además, se está utilizado como medida de efecto en los ensayos clínicos sobre la quimioprevención para el cáncer de mama (20,25), encontrando que la disminución del 6% de la densidad mamográfica predice una reducción del 11% en el riesgo de cáncer de mama (51,52)

Curiosamente, lo que la densidad como imagen radiográfica representa a nivel histológico aún no está completamente claro. Las mamas densas son diferentes de las de baja densidad, y estas diferencias se esquematizan en la figura 4.

**Figura 4. Diagrama de organización y componentes de la mama, casos de baja (a) y alta (b) densidad mamográfica (DM).**



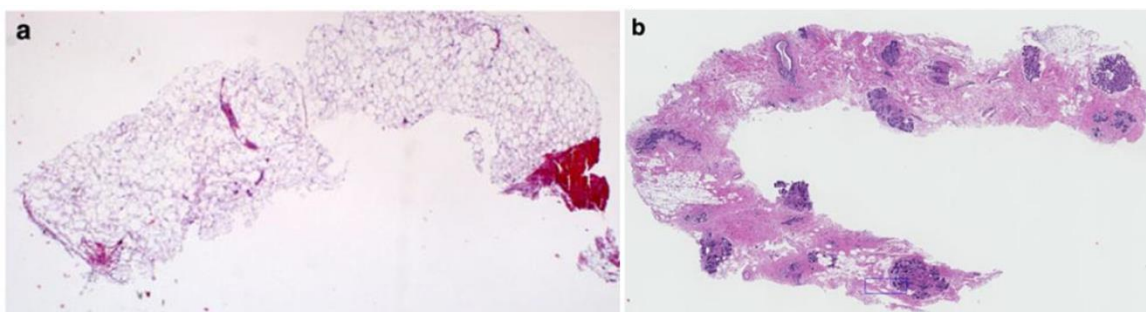
*Fuente: Sherratt MJ y cols. Breast Cancer Research 2016;18:45 (53).*

En realidad lo que se sabe, es que es las áreas densas y no densas incluso dentro de la misma mama son diferentes histológicamente (54). El tejido mamario denso tiene 32% más estroma que el tejido no denso, 36% menos de tejido adiposo y 5% más de área glandular (55). Utilizando biopsias de piezas anatómicas obtenidas de mastectomías y biopsias de mujeres voluntarias sanas, se ha observado que las zonas densas tienen mayor proporción de área nuclear (de células epiteliales y no epiteliales), de estructuras glandulares y mayor presencia de colágeno que las zonas no densas (54,56). De acuerdo a Li y cols., el colágeno está muy relacionado con la



densidad mamográfica y explica cerca del 30% de la variación de la misma (56,57). Todos los componentes implicados en la densidad mamaria están interrelacionados: por un lado, las células epiteliales y las del estroma se comunican mediante factores de crecimiento paracrinós; y por otro, los fibroblastos del estroma producen el colágeno y los adipocitos se desarrollan de los a partir de los pre-adipocitos estromales (57). La figura 5 muestra las diferencias histológicas entre muestras de tejido de zonas densas y no densas.

**Figura 5. Muestra histológicas de biopsia de área: no densa (a) y densa (b) de la mama.**



*Fuente: Ghosh K y cols. Breast Cancer Res Treat 2012; 131:267-75 (54)*

El estroma de la mama incluye una matriz extracelular que le proporciona una ultra-estructura que sostiene el crecimiento celular y que contribuye a la migración y a la adhesión celular (58–60). La rigidez -stiffness- de la matriz extracelular es mayor en las regiones densas y el tipo de organización del colágeno también es diferente en estas regiones (55,61). Las matrices extracelulares con alta densidad de colágeno parecen promover el desarrollo y la progresión tumoral (60) y asociarse a mayor alteración metabólica en las células tumorales (62).

Por otra parte, algunos estudios han observado una mayor actividad proliferativa en los tejidos presentes en las regiones densas de la mama, en base a las estimación de marcadores de proliferación celular como el Ki-67 (63). Sin embargo, estos resultados no son concluyentes y estudios más recientes no han encontrado diferencias significativas en los niveles de dicho marcador (54,55). En cuanto a los receptores hormonales, la expresión de los receptores de progesterona y de estrógenos parece ser similar en las zonas densas y no densas (55,64), aunque algunos estudios han encontrado una proporción de receptores de estrógeno algo mayor en las zonas densas (54).

Una de las hipótesis que se baraja es que la densidad mamográfica represente el estado de involución del tejido mamario con la edad. No obstante, los resultados no son concluyentes (65,66). Mientras que Ghosh y cols. encontraron una asociación directa entre el porcentaje de densidad mamográfica y la involución (65), otros autores han descrito una mayor área densa en mujeres con involución mamaria completa (66).

### **1.3. ¿Cómo se mide la densidad mamográfica?**

---

En 1976 John Wolfe describió por primera vez que los patrones de parénquima de la mama reflejados en las mamografías se relacionaban con el riesgo de desarrollar cáncer de mama (67,68). Desde entonces, se han propuesto numerosas clasificaciones de densidad mamográfica (33). Las clasificaciones iniciales eran cualitativas o semicuantitativas, apoyadas exclusivamente en la estimación visual de radiólogos.

Actualmente la medición de la densidad se hace de forma cuantitativa, generalmente por radiólogos expertos asistidos por un programa de software específico o mediante programas que estiman la densidad de forma automática.

La primera clasificación que se propuso fue la de Wolfe, que define cuatro patrones: el primero es el -patrón N1- que corresponde al menor grado de densidad, posteriormente siguen los patrones -P1- y -P2- que corresponden al incremento progresivo de las imágenes densas o radio-opacas. Por último está el -patrón DY- que corresponde a mayor densidad; este último también se ha denominado patrón ductal (68,69) (Tabla 3).

**Tabla 3. Principales métodos de clasificación de la densidad mamográfica**

CLASIFICACIONES VISUALES	CUALITATIVO	WOLFE	
		N1	Predominantemente grasa
		P1	Prominencia ductal de <25%
		P2	Prominencia ductal de ≥25%
		DY	Displasia extensa
		BI-RADS (categorías de composición mamaria)*	
		a	Predominantemente grasa
		b	Densidad fibro-glandular dispersa
		c	Mama heterogénea densa
		d	Mama extremadamente densa
	SEMI-CUANTITATIVO	BOYD	
		A	0% de densidad mamaria
		B	0% o < 10% de densidad mamaria
		C	10% o <25% de densidad mamaria
		D	25% o <50% de densidad mamaria
		E	50% o <75% de densidad mamaria
		F	≥75% de densidad mamaria
CLASIFICACIÓN ASISTIDA POR ORDENADOR	CUANTITATIVO	2D	CUMULUS DM-SCAN Escala continua de 0% a 100%
		3D	VOLPARA IMAGE J Escala continua de 0% a 100%

\*Clasificación 2015 (70)

A principios de los años noventa, Norman Boyd y cols. plantearon una clasificación semi-cuantitativa de la densidad mamográfica que ha sido ampliamente usada en los estudios epidemiológicos (51,71). La clasificación de Boyd de tiene 6 categorías que van desde un 0% de densidad mamográfica hasta más de un 75% de zona densa en la imagen de la mama, en la categoría más alta. Esta clasificación se realiza mediante la evaluación visual de un radiólogo experimentado (72).

En 1993, el Colegio Americano de Radiología también estableció un sistema de clasificación visual para las mamografías denominado BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System). Este sistema se utiliza principalmente en programas de cribado de cáncer de mama para detección de tumores (70). Desde su creación el BI-RAD se ha modificado en varias ocasiones, y consiste en un método cualitativo de descripción de hallazgos mamográficos con 6 categorías. Adicionalmente, Bi-RADS ha incluido 4 categorías específicas de densidad mamográfica que va desde -a- “predominantemente grasa” hasta -d- “extremadamente densa” (73).

Debido a la subjetividad implícita en la clasificación visual de las mamografías y a la dificultad de asignar una categoría cuando una imagen corresponde a un valor límite entre dos categorías, se han desarrollado métodos asistidos por ordenador que proporcionan mediciones más objetivas y más consistentes (74,75). Uno de los más conocidos es el Cumulus, una herramienta semiautomática desarrollada por un grupo de investigación canadiense en la que un evaluador selecciona visualmente un umbral interactivo que determina las áreas densas de cada mamografía en particular. Para ello estima una medida de porcentaje de densidad mamográfica en una escala continua

que va de 0% a 100% (72,76,77). Hay otros métodos de clasificación de la densidad mamográfica que utilizan una aproximación tridimensional, a partir de determinaciones indirectas del espesor de la mama en las regiones densas y no densas de las mamografías. Métodos como el Volpara o el Image-J, calculan valores de área densa, área total de la mama y porcentaje de densidad mamográfica (78–80).

El programa Cumulus es el método más utilizado para estimar la densidad mamográfica, y suele utilizarse como *gold standard* al evaluar nuevos métodos de clasificación de la densidad mamográfica (81). La medida de la densidad con Cumulus ha demostrado una alta concordancia intra-inter observador (82). No obstante, la validación inicial de éste método se realizó con mamografías analógicas (82,83), y la introducción extendida de las mamografías digitales en los programas de cribado (84) ha hecho necesario disponer de métodos cuantitativos especialmente diseñados para las imágenes digitales.

### **1.4. DM-Scan: herramienta específica para mamografías digitales**

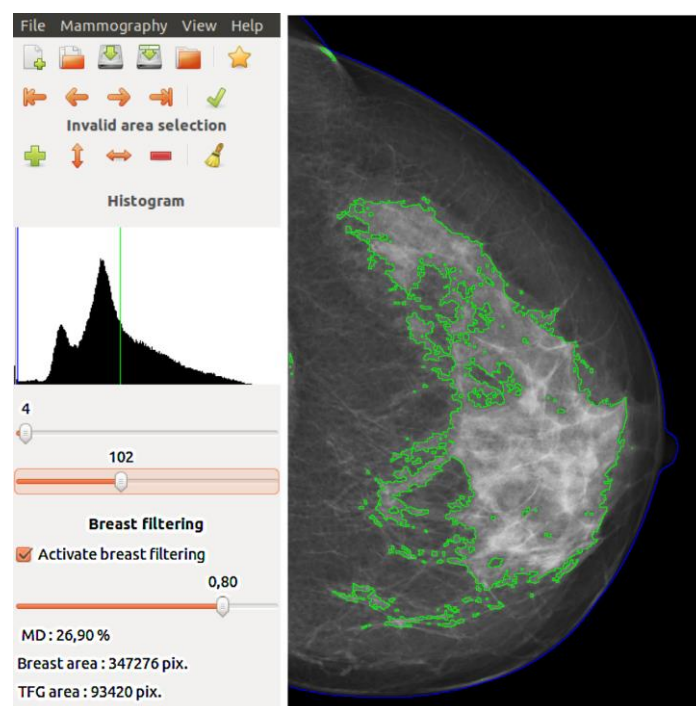
---

El DM-Scan es un programa diseñado por la Universidad Politécnica de Valencia (74,83,85) que permite al radiólogo medir la densidad mamográfica en escala continua. Está entrenado para la lectura de mamografías digitales procesadas y cuenta con una interfaz más amigable que el Cúmulus. DM-Scan está disponible de forma gratuita en internet (<http://dmscan.iti.upv.es>). Ésta herramienta identifica los píxeles que corresponden al tejido adiposo, al tejido denso y al fondo de la imagen, y en base

a estos valores crea dos umbrales que permiten segmentar la imagen y estimar la proporción que corresponde al área densa de la mama (74).

Previo a la estimación del porcentaje de densidad mamográfica, el software realiza un proceso de tres fases: a) normalización de contraste y brillo de la imagen, b) corrección del brillo de acuerdo al grosor de la mama y c) segmentación de la mama y remoción de las regiones de no-interés, para la correcta estimación del porcentaje de la densidad mamográfica (83). En la figura 6 se puede ver un ejemplo de una mamografía digital visualizada con DM-Scan.

**Figura 6. Interfase del software DM-Scan**



*Fuente: <http://dmscan.iti.upv.es> (74)*

Se han hecho estudios específicos para testar la fiabilidad y validez del DM-Scan (83). Tres radiólogos expertos calcularon la densidad mamográfica de 655 imágenes digitales utilizando el DM-Scan. La diferencia promedio de las estimaciones inter-

observador fue menor del 2%, y el coeficiente de correlación entre los observadores fue mayor de 0,9 (83). Adicionalmente, los coeficientes de correlación producto de las comparaciones entre las estimaciones del DM-Scan y las obtenidas con la clasificación de Boyd y de Cumulus, fueron mayores de 0,8 en los dos casos (83). La capacidad de evaluar el riesgo de cáncer de mama a partir de estimaciones obtenidas por medio del DM-Scan también se ha demostrado en un estudio con 230 casos y controles de cáncer de mama. Se detectó un odds ratio (OR) de 1,38 [Intervalo de confianza (IC) al 95%: 1,11-1,71] y de 1,50 (IC-95%: 1,07-2,10) por cada 10% de aumento de la densidad mamográfica, estimada de forma semi-automatizada y automatizada, respectivamente (74).

### **1.5. Factores de riesgo de la densidad mamográfica**

---

La densidad mamográfica tiene un alto componente genético (34,86,87). De acuerdo a un estudio genético clásico de gemelos, los factores hereditarios explican hasta un 60% de la variabilidad de la densidad mamográfica (86). De igual manera, los antecedentes familiares de cáncer de mama en primer grado se asocia a mayor densidad mamográfica (34,88,89), y se ha estimado que estos antecedentes podrían explicar entre el 5% y el 8% de la variación en la densidad (90).

Otros factores muy relacionados con la densidad mamográfica son la edad y el índice de masa corporal. La edad está inversamente asociada con la densidad mamográfica (34,91,92), reflejando la pérdida de estroma y tejido epitelial de la mama con los años (93). Algunos estudios han estimado una disminución del porcentaje de

densidad de un 6% (91) en un periodo de 10 años, y otros reportan un descenso promedio de la densidad de un 1% anual (94). En general, en todos los estudios se observa que el descenso de la densidad es más alto en el periodo peri-menopáusico (91,92,94–96), y que a partir de los 68 o 70 años la velocidad del descenso disminuye de forma importante (91,92).

También el índice de masa corporal, muy correlacionado con el porcentaje de grasa corporal (97), se asocia de forma inversa con la densidad mamográfica (40,98). El área no densa de la mama se correlaciona con el tejido adiposo (99,100), por lo que un aumento en la cantidad de tejido adiposo mamario disminuye la proporción de área densa en la mamografía. Por este motivo, la evaluación de riesgo asociada a la densidad debe siempre incorporar como variables de control la edad y el índice de masa corporal.

La ganancia de peso en la vida adulta, incluso después de ajustar por los factores previamente mencionados, se asocia con una mayor densidad mamográfica (98); mientras que la distribución de la grasa corporal, medida con la razón cintura/cadera, se asocia inversamente con la densidad mamográfica, especialmente en las mujeres pre-menopáusicas (98).

Diferentes autores han evaluado la relación de la densidad mamográfica con factores de riesgo conocidos del cáncer de mama, observando que algunos se asocian en la misma dirección con la densidad mamográfica, como por ejemplo la menarquia a temprana edad, la nuliparidad, la edad avanzada al momento del primer parto (101–103) o el uso de terapia hormonal sustitutiva (91,104,105). Por el contrario, otros



como el consumo de alcohol (106) o el tabaquismo (59) no tiene una clara asociación con la densidad mamográfica (107,108).

Además de permitir identificar a las mujeres con más riesgo, una de las características más interesantes de la densidad mamográfica es su carácter modificable. Es considerada un marcador de efecto biológico precoz (31,34) que podría permitir plantear estrategias de prevención (34,52). En este sentido, hay estudios que muestran que es posible reducir la densidad administrando una dieta hipocalórica (109), y que las mujeres que siguen las recomendaciones de dieta y actividad física del WCRF/AICR (figura 2) tiene menor densidad que las que no las siguen (110).

Aún queda mucho por conocer en este terreno. La identificación de nuevas exposiciones o factores que modulen la densidad mamográfica tiene una utilidad innegable en dos aspectos complementarios. Por un lado, puede permitir conocer mejor las vías por las que determinados agentes ejercen su papel carcinogénico y por otro, su valor como fenotipo intermedio hace que se puedan encontrar nuevas estrategias de prevención de cáncer de mama.

### **1.6. Nuevas hipótesis: Disrupción del ritmo circadiano y patología tiroidea y densidad mamográfica**

---

El trabajo de esta tesis se centra en evaluar la relación de la densidad mamográfica con dos posibles factores de riesgo para los que aún no existe suficiente información: la disrupción del ritmo circadiano y las patologías tiroideas.

El trabajo en turnos de noche que implica disrupción circadiana es uno de los últimos agentes que la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) ha incorporado como probablemente carcinogénico en humanos (Grupo-2A) (111), aunque los mecanismos por los que ejerce su efecto en la glándula mamaria están aún en discusión. Esta es una exposición muy prevalente. En el año 2015, según el Instituto Nacional de Estadística, el 9,1 % de las mujeres trabajadoras lo hacían con jornadas nocturnas (112), y esta proporción ha ido en aumento en los últimos años (112,113). Los problemas de sueño también interfieren con el ritmo circadiano, y se estima que el 44,6% de las mujeres españolas de entre 40 y 70 años tienen mala calidad del sueño. Más de la mitad duerme menos de 7 horas al día, y estas cifras se incrementan con la edad (114). No obstante, hay muy poca información sobre la relación entre la densidad mamográfica y la disrupción circadiana, bien sea debida a trabajo en turnos nocturnos o a problemas de sueño.

Otro posible factor del riesgo del cáncer de mama aún en estudio es la patología tiroidea. La patología tiroidea tiene una alta prevalencia en las mujeres en las edades en las que suelen aparecer los tumores mamarios (115). La prevalencia de hipotiroidismo, la enfermedad tiroidea más frecuente, es cinco veces más alta en las mujeres de 50 a 70 años (9,4%) que en mujeres menores de 30 años (1,8%) (115). Las hormonas tiroideas están muy interrelacionadas con los estrógenos y juegan un importante papel en el desarrollo del tejido mamario. Sin embargo, su relación con el cáncer de mama ofrece resultados contradictorios, y su posible asociación con la densidad mamográfica no ha sido estudiada aún.

### **1.6.1. Disrupción del ciclo circadiano / Exposición a la luz artificial durante la noche**

Las oscilaciones fisiológicas, metabólicas y de conducta que ocurren en el transcurso de las 24 horas del día se denominan ciclo circadiano (116,117). El ciclo circadiano es coordinado por un reloj biológico maestro localizado en el núcleo supra-quiasmático del hipotálamo, responsable de la conexión entre el sistema nervioso y el sistema endocrino (117,118). Este núcleo supra-quiasmático regula funciones esenciales como el hambre, la saciedad, la termorregulación, la osmolaridad, el sueño y la vigilia (117–120). El principal medio para la sincronización de este reloj biológico es el cambio regular del ciclo luz-oscuridad cada 24 horas (119). La exposición nocturna a la luz artificial es considerada un disruptor endocrino (121), ya que una exposición continuada a la misma produce desequilibrio en la liberación de prolactina (122), glucocorticoides (123,124), adrenocorticotropina (125), serotonina (126) y melatonina (127).

La disrupción del ritmo circadiano derivada del trabajo en turnos nocturnos se ha clasificado como probablemente carcinogénica para humanos según la IARC, en base a la evidencia experimental en animales y a los estudios epidemiológicos fundamentalmente relacionados con casos de cáncer de mama (111).

#### ***1.6.1.1. Cáncer de mama y disrupción del ritmo circadiano***

La melatonina es el principal mensajero hormonal circadiano del núcleo supra-quiasmático (128,129). Esta hormona se sintetiza en la glándula pineal a partir del

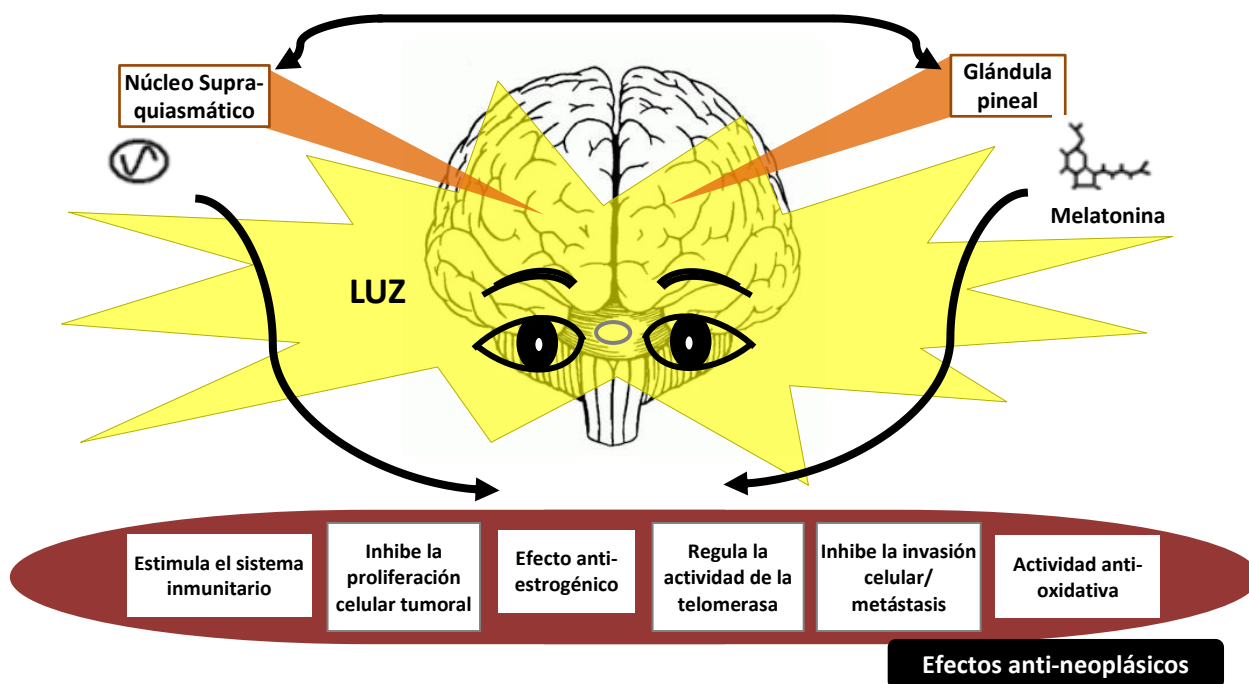
triptófano, que es transformado en serotonina y, por acción enzimática secuencial, se convierte finalmente en melatonina (130). Esta neuro-hormona, que se libera al torrente sanguíneo y al líquido cefalorraquídeo, circula ligada a albumina principalmente (70%) y tiene una vida media aproximada de 20 minutos (130). Los niveles de melatonina son entre 10 y 15 veces más altos en la noche que en el día (131–133), y el pico más alto ocurre alrededor de las 3:00 am a 4:00 am (130), pero sus niveles pueden disminuir a la mitad tras una corta (40 min) exposición a luz tenue durante la noche (134). La melatonina dispone de receptores de membrana específicos acoplados a proteínas G, presentes en diversos órganos y tejidos como los ovarios, las glándulas mamarias y el sistema nervioso central entre otros (133).

Entre las funciones de la melatonina se encuentran la regulación del ciclo de sueño/vigilia, la neutralización de radicales libres (protección contra el estrés oxidativo), el balance del metabolismo energético y la regulación del sistema inmunitario (135,136).

La melatonina tiene importantes propiedades anti-tumorales que involucran diversas vías moleculares (121) y que se esquematizan en la figura 7. Tiene actividad anti-angiogénica mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (137), actividad citotóxica a través del factor de crecimiento beta 1 (TGF- $\beta$ 1) y acción anti-proliferativa por medio de la actividad de proteínas como la anti-apoptótica Bcl2 y el p53 (129,138,139). Además, la melatonina tiene efectos anti-estrogénicos (129), ya que inhibe la transcripción del receptor de estrógenos y modula la acción de la aromatasa, una importante enzima involucrada en la síntesis de estrógenos (140,141).

La expresión de los receptores de membrana de la melatonina es por sí misma un factor pronóstico de supervivencia de cáncer de mama ER+ (142).

Figura 7. Efectos anti-neoplásicos de la melatonina



Fuente: Modificado a partir de Navarra et al. J. Pineal Res 2007;43:215-24 (121).

La hormona de crecimiento y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), también podrían estar implicados en la relación entre la disrupción del ciclo circadiano y el cáncer de mama. La producción del IGF-1 es una de las principales funciones de la hormona de crecimiento (143). EL IGF-1 está involucrado en múltiples actividades fisiológicas y junto a la hormona de crecimiento y a la insulina conforman un eje interconectado que informa a las células sobre el estado nutricional del organismo para que la célula pueda entrar en apoptosis - quiescencia, o por el contrario en diferenciación y crecimiento (144,145).

El sueño y el ejercicio son principales estímulos para la liberación del IGF-1 y de la hormona del crecimiento (146). El déficit de sueño puede alterar el patrón de liberación de éstas hormonas (147). Incluso la ausencia de sueño por un periodo de 24 a 36 horas puede suprimir por completo la liberación de la hormona de crecimiento (146,148). Los niveles de IGF-1 se han asociado positivamente con el cáncer de mama en diversos estudios (149,150) y, aunque la relación con la densidad mamográfica no está clara, parece comportarse de la misma manera en las mujeres pre-menopáusicas (151,152).

#### ***1.6.1.2. Trabajo en turnos nocturnos y cáncer de mama***

Diversos estudios epidemiológicos han encontrado mayor incidencia de cáncer de mama en las mujeres que trabajan en turnos nocturnos. El primer estudio prospectivo de cohortes que evaluó la exposición a trabajo en turnos nocturnos y su relación con el cáncer de mama, se publicó en 2001 e incluyó a más de 70.000 enfermeras (153). Este estudio, desarrollado en Estados Unidos, mostró un incremento del 34% en el riesgo de cáncer de mama en las mujeres post-menopáusicas que habían trabajado en turnos nocturnos por 30 años o más (153).

Tres estudios prospectivos posteriores apoyan esta asociación (154–156). El primero utilizó la misma cohorte de enfermeras, analizando esta vez 115.022 mujeres pre-menopáusicas y encontró un riesgo relativo para cáncer de mama de 1,79 (IC-95%: 1.06-3.01) en aquellas que habían trabajado en turnos nocturnos por más de 20 años (155). En un segundo estudio analizando mujeres suecas (n: 4.036) se observó el doble de riesgo de cáncer de mama (Hazard Ratio (HR): 2,02, IC-95%: 1,03–3,95) en las

que realizaban trabajos no-sanitarios en comparación con quienes tenían trabajos diurnos (156). El tercer estudio, también llevado a cabo en mujeres suecas (n: 13.656), demostró una asociación significativa entre cáncer de mama y el trabajo en turnos nocturnos (HR: 1,77, IC-95%: 1,03 to 3,04) (154).

No obstante, otros dos artículos con grandes cohortes de mujeres chinas y holandesas no encontraron asociación entre esta exposición ocupacional y el cáncer de mama (HR: 1,0, IC-95%: 0,9- 1,2; HR: 0,87, IC-95%: 0,72–1,05, respectivamente) (157,158). En cuanto a los estudios de casos y controles que han analizado esta relación, la mayoría de ellos han encontrado una asociación positiva (159–162); sin embargo, hay estudios como el de Li y cols. en mujeres que trabajaban en la industria textil en Shanghai (163), que no encontraron una clara asociación, lo que ha llevado a plantearse que en mujeres asiáticas el efecto de la exposición a trabajo en turnos nocturnos pueda ser diferente al encontrado en caucásicas (163). Actualmente, hay ocho meta-análisis publicados evaluando ésta asociación, los cuales se resumen en la tabla 4. Siete de ellos han encontrado una asociación positiva con el cáncer de mama, la cual se presenta fundamentalmente en prolongadas exposiciones (20 a 30 años) (164–171). El más reciente de los meta-análisis mencionados, incluye datos de dos nuevas cohortes y de forma contraria a la evidencia previa no encuentra asociación entre el cáncer de mama y el trabajo en turnos nocturnos (171), lo que podría poner en duda esta relación.

Tabla 4. Meta-análisis de la relación entre el trabajo en turnos nocturnos y el cáncer de mama

Meta-análisis (año)	Nº estudios <sup>a</sup>	Riesgo relativo (pooled) para cáncer de mama
<b>Megdal y cols.</b> (2005). (170)	6	- Cualquier exposición a trabajo en turnos nocturnos, RR: 1,51 (IC-95%: 1,36–1,68; P-test de heterogeneidad: 0,37).
<b>Jia y cols.</b> (2013). (164)	13	- Cualquier exposición a trabajo en turnos nocturnos, RR: 1,20 (IC-95%: 1,08–1,33, p: 0,001; I2: 63%).
<b>Ijaz y cols.</b> (2013). (166)	16	- Incremento de riesgo por cada 5 años de exposición a turnos nocturnos: En estudios de caso-control RR: 1,09 (IC-95%: 1,02-1,20) En estudios de cohortes RR: 1,01 (IC-95%: 0,97-1,05).
<b>Kamdar y cols.</b> (2013). (167)	15	- Cualquier exposición a trabajo en turnos nocturnos, RR: 1,21 (IC-95%: 1,00–1,47; p: 0,056; I2: 76 %). - Exposición a turnos nocturnos <8 años, RR: 1,13 (IC-95%: 0,97–1,32, p: 0,11, I2: 79 %) - Exposición ≥8 años, RR: 1,04 (IC-95%: 0,92–1,18, p: 0,51, I2: 55 %).
<b>Lin y cols.</b> (2015). (169)	16 <sup>b</sup>	- Cualquier exposición a trabajo en turnos nocturnos, RR: 1,06 (IC-95%: 1,01–1,10; P-test de heterogeneidad: 0,358, I2: 9.2%). - Exposición a turnos nocturnos <5 años, RR: 1,03 (IC-95%: 0,97–1,09). - Exposición a turnos nocturnos de 5 a 10 años, RR: 1,03 (IC-95%: 1,01–1,04). - Exposición a turnos nocturnos de 10 a 20 años, RR: 1,07 (IC-95%: 1,01–1,14). - Exposición a turnos nocturnos por más de 20 años, RR: 1,09 (IC-95%: 1,01–1,17). - Incremento de riesgo por cada 5 años de exposición a turnos nocturnos RR: 1,02 (IC-95%: 1,00-1,04)
<b>Wang y cols.</b> (2013). (165)	10	- Cualquier exposición a trabajo en turnos nocturnos RR: 1,19 (IC-95%: 1,05-1,35). - Incremento de riesgo por cada 5 años de exposición a turnos nocturnos, RR: 1,03 (IC-95%: 1,01-1,05).
<b>He y cols.</b> (2015). (168)	15	- Cualquier exposición a trabajo en turnos nocturnos, RR: 1,19 (IC-95%: 1,08–1,32; p: 0,001; I2: 76%).
<b>Travis y cols.</b> (2016). (171)	10 <sup>b</sup>	- Cualquier exposición a trabajo en turnos nocturnos, RR: 0,99 (IC-95%: 0,95–1,03). - Exposición a turnos nocturnos por más de 20 años, RR: 1,01 (0,93–1,10). - Exposición a turnos nocturnos por más de 30 años, RR: 1,00 (IC-95%: 1,87–1,14).

<sup>a</sup>Estudios de casos y controles y de cohortes. <sup>b</sup>Solo estudios prospectivos



La relación entre densidad mamográfica y el trabajo en turnos nocturnos sólo se ha abordado en un estudio (172). En este estudio transversal, que incluyó 640 enfermeras y matronas polacas de entre 40 y 60 años, la densidad mamográfica de las mujeres que estaban trabajando en turnos nocturnos en el momento de estudio fue ligeramente mayor que en las mujeres que trabajaban en turnos de día (23,6% vs. 22,5%), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. De manera similar, las mujeres con más de 25 años de historial de trabajo en turnos nocturno tenían un porcentaje de densidad mamográfica (23,7%) muy ligeramente superior que aquellas que habían trabajado menos de 5 años en turnos nocturnos (22,5%), pero la diferencia tampoco fue estadísticamente significativa (172). Cabe remarcar que en éste estudio el 90% de las participantes habían trabajado previamente en turnos nocturnos por cinco años o más (172), pudiendo ser esta la causa por la que no se encontraran diferencias entre los grupos.

### ***1.6.1.3. Patrones de sueño, problemas del sueño y densidad mamográfica***

El insomnio y otros problemas del sueño pueden alterar el ritmo circadiano, por lo que algunos autores han sugerido que también podrían estar relacionados con un incremento de riesgo de cáncer de mama (173). Hay evidencia de que los niveles de melatonina en orina, medida a través de su mayor metabolito (6-sulfatoximelatonina), se incrementan a medida que aumenta el número de horas de sueño auto-reportadas (174). Además, se sabe que la privación del sueño produce alteraciones en el sistema inmunitario y neuroendocrino (175). Específicamente se ha descrito una marcada disminución del factor de necrosis tumoral (TNF) (176,177) y la activación de vías de

señalización de la inflamación asociadas con las interleucinas IL1, IL6 e IL17 entre otras (175,178). El déficit de sueño también altera el patrón de secreción de la hormona del crecimiento, de la prolactina, de la hormona estimulante de la tiroides y del cortisol (179,180).

Desde el año 2005, cuando se publica el primer estudio epidemiológico que evalúa la asociación entre la duración del sueño y el cáncer de mama (181), se han publicado hasta 15 estudios que han reportado resultados contradictorios (174,181–194). La mayoría no apoyan una asociación entre la horas de sueño y el riesgo de cáncer de mama (181,183,186–189,193,194). Sin embargo, hay tres estudios que han reportado una relación inversa (174,184,192), especialmente en las mujeres post-menopáusicas (174). Otros trabajos han encontrado que el incremento de riesgo de cáncer de mama asociado al déficit de horas de sueño (<6 horas /día) estaba limitado a tumores con receptores positivos para estrógenos y progesterona, tanto en población general (187), como en mujeres afrodescendientes (190), o en mujeres que han trabajado en turnos nocturnos previamente (191).

Finalmente, hay un estudio de cohortes que encuentra resultados contrarios a los anteriores, con menor riesgo de cáncer de mama en las mujeres que duermen menos de 5 horas/día (182), o una tendencia creciente en el riesgo con número de horas diarias de sueño (185). Los meta-análisis publicados que evalúan la relación entre la duración del sueño y el cáncer de mama no han encontrado una asociación significativa entre ambas (195–198).

También se ha estudiado la calidad del sueño y los trastornos del sueño (especialmente el insomnio) en relación con el riesgo de cáncer de mama, pero no con tanta profundidad como la duración del sueño (181,194). Los estudios epidemiológicos publicados hasta el momento no apoyan que exista relación entre el insomnio o la mala calidad del sueño y el riesgo de cáncer de mama (181,183,188,194), con excepción de un trabajo en mujeres taiwanesas que encontró un ligero aumento de riesgo en las que reportaban tener problemas de sueño (199).

No hay estudios publicados que evalúen la relación entre la densidad mamográfica y la duración del sueño o los patrones del sueño. Solo existe una estudio que evaluó su asociación con los problemas de sueño auto-reportados en una muestra de 1.699 mujeres pre-menopáusicas chinas, no encontrándose relación entre ambos factores (200).

### **1.6.2. Enfermedades tiroideas**

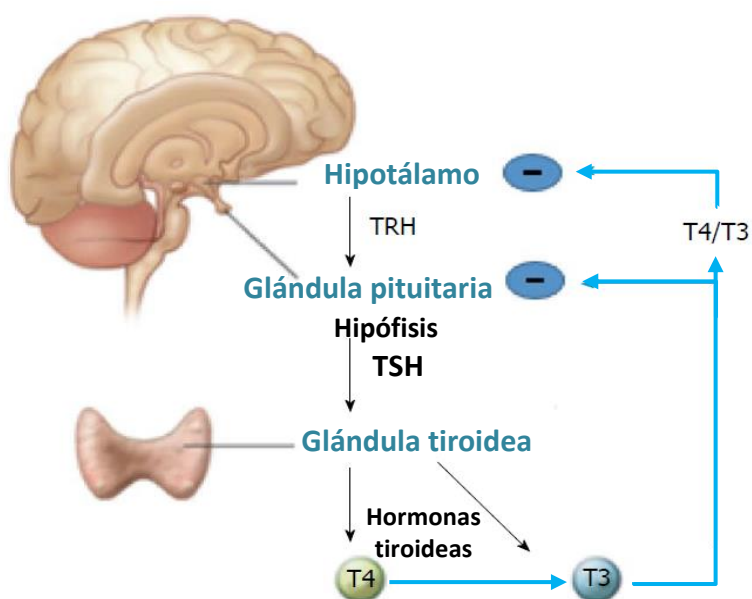
#### ***1.6.2.1. Generalidades***

Las enfermedades de la glándula tiroides son patologías frecuente en las mujeres de mediana edad (115,201). La tiroides es una glándula localizada en la parte anterior de la tráquea, entre el cartílago cricoides y la escotadura supra-esternal, formada por dos lóbulos conectados por un istmo, que le dan la forma de escudo o mariposa (202). La glándula tiroides normal tiene un peso de entre 12 y 20 gramos y un volumen de 5 a 30 mL (203) y es el órgano más grande del cuerpo humano especializado solo en la producción hormonal (204). Su principal función es la síntesis de dos potentes

hormonas, la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3), que estimulan el metabolismo celular, regulan el gasto energético y además tiene un papel fundamental en el desarrollo, diferenciación y maduración en la etapa fetal y neonatal (205). Otra importante función de esta glándula es la producción de la calcitonina, la hormona encargada de la homeostasis del calcio (206).

La síntesis de las hormonas tiroideas está controlada por el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo (207), esquematizado en la figura 8. El núcleo para-ventricular del hipotálamo sintetiza la TRH (hormona liberadora de tirotropina) y ésta es transportada por vía axonal a la adenohipófisis, en donde estimula la secreción de la tirotropina o TSH (hormona estimulante de la tiroides). La TSH es el principal factor regulador de la proliferación y de la función de las células tiroideas, e induce la producción de T3 y T4 (205,207). Por su parte, los niveles circulantes de T3 y T4 inhiben la secreción de TRH y TSH (208).

**Figura 8. Eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo.**



*Fuente: Modificado a partir de De Sibio y cols. World J Clin Oncol 2014;5:503-8 (209).*

La glándula tiroides tiene numerosos folículos esféricos, compuestos de células foliculares. En su interior se encuentra un material coloide que contiene grandes cantidades de tiroglobulina, el precursor proteínico de las hormonas tiroideas (205,210). La TSH se une a su receptor en la superficie basolateral de las células foliculares e inicia la síntesis de las hormonas tiroideas (205,211). El yodo es activamente transportado a las células foliculares por la proteína transportadora de sodio/yodo (NIS), oxidado por la enzima tiroperoxidasa (TPO) en presencia de peróxido de hidrogeno, y finalmente incorporado a los residuos de tirosina de la tiroglpbulina (205,212). Este proceso da como resultado residuos mono-yodados y bi-yodados (monoyodo-tirosina y biyodo-tirosina), que se acoplan enzimáticamente para formar la T3 y la T4 (205,210).

La T4 es la forma de hormona tiroidea mayoritaria en el torrente sanguíneo; sin embargo, la T3 es la forma más activa, ya que tiene 10 a 20 veces más afinidad por los receptores nucleares de las hormonas tiroideas en el tejido periférico que la T4 (213). La secreción de T4 es mayor que la de T3 y cerca del 80% de la T3 circulante es producto la desyodación periférica. Las hormonas tiroideas se transportan en la sangre ligadas a proteínas como la globulina fijadora de tiroxina o la albumina. En su forma libre tiene una vida media relativamente corta, especialmente la T3 libre (vida media T3-libre: 30 minutos; vida media T4-libre: 4-7 días) (205,214).

Las cuantificaciones aisladas de la TSH permiten estudiar el funcionamiento de la tiroides diferenciando entre las concentraciones de la TSH normal y la TSH suprimida,

por lo que esta hormona puede utilizarse para el diagnóstico del hipertiroidismo (TSH baja) y del hipotiroidismo (TSH alta) (202,210,211).

### ***1.6.2.2. El yodo y la glándula tiroides***

Casi un tercio de la población vive en zonas con déficit nutricional de yodo (201,215). Este nutriente es fundamental para la síntesis de las hormonas tiroideas; en las regiones con consumo diario medio de yodo de menos de 50µg el bocio suele ser endémico (prevalencia mayor al 5%), y cuando el consumo diario es menor a 25 µg se suelen presentar casos de hipotiroidismo congénito (201). La recomendación del ingesta diaria de yodo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Unión Europea es de mínimo 150 µg/día hasta un máximo de 600 µg /día (216–218). El exceso y el déficit de consumo de yodo son perjudiciales (219). El déficit es la primera causa de hipotiroidismo en adultos y, a nivel mundial, continua siendo la principal causa de discapacidad intelectual prevenible (215). Por el contrario el exceso, a dosis superiores a 1100 µg/día, puede inducir hipertiroidismo (220,221). En la tabla 5 se presentan los niveles nutricionales de yodo de acuerdo al consumo diario

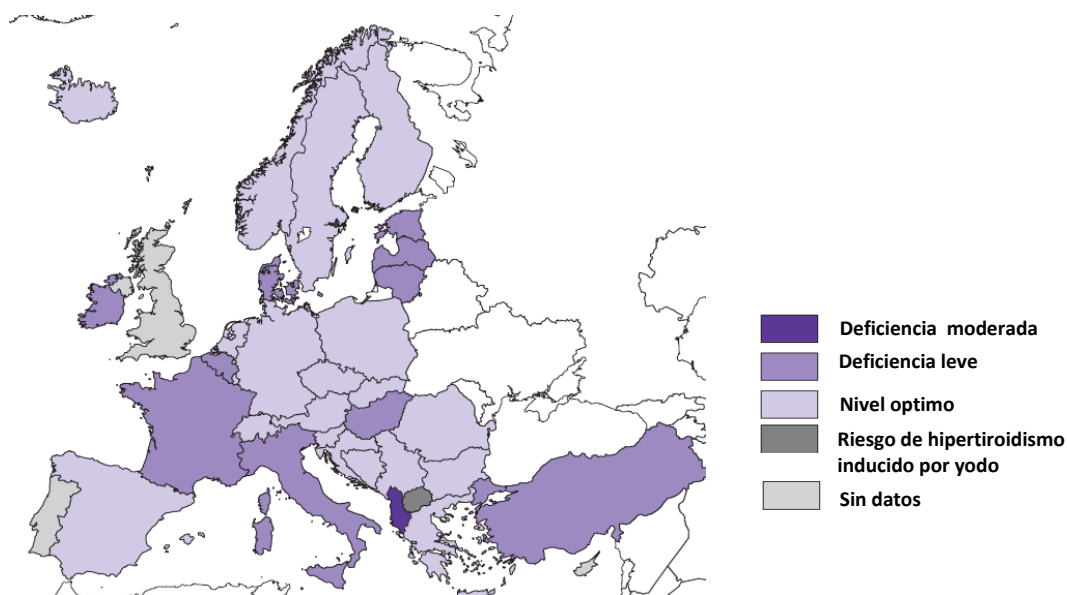
**Tabla 5. Consumo y nivel nutricional de yodo**

Nivel nutricional de yodo	Consumo de yodo correspondiente (µg/día)
Deficiencia severa	<30
Deficiencia moderada	30 - 74
Deficiencia leve	75 - 149
Nivel optimo	150 - 299
Más que adecuado	300 - 449
Posible exceso	> 449

*Fuente: WHO. Assessment of the iodine deficiency 2001 (219).*

En 2007, un informe realizado por la OMS acerca de la deficiencia de yodo en Europa mostró que de los 40 países europeos analizados, 19 países, entre los que se encuentra España, tienen adecuados niveles de ingesta de yodo. 12 países tenían deficiencia leve y solamente Albania tenía deficiencia moderada (216). En la figura 10, se presenta el mapa con la situación nutricional de yodo en Europa.

**Figura 9. Situación nutricional de yodo en Europa.**



*Fuente: WHO. Iodine deficiency in Europe 2007 (216)*

En España, algunas áreas han tenido tradicionalmente deficiencia severas de yodo, pero desde el año 1983, cuando se publica el Real Decreto 1.424/1983 que reglamenta la obtención, circulación y venta de sal yodada (222), se han llevado a cabo diversos programas nacionales y autonómicos para intervenir este problema que han mejorado sustancialmente la situación nutricional del yodo en el país (216,223). En las últimas dos décadas, en algunas regiones como Asturias o Lérida, la prevalencia de bocio asociado a yodo en niños ha disminuido a la mitad (224,225) y los datos globales de nivel nutricional de yodo son favorables; no obstante, continúa habiendo regiones,

como Galicia, que pueden presentar algún grado de deficiencia nutricional leve de yodo (226).

### ***1.6.2.3. Epidemiología de las enfermedades tiroideas***

El hipotiroidismo es la enfermedad tiroidea funcional más frecuente, y es el resultado la baja secreción de las hormonas tiroideas (227). Puede ser subclínico (elevación asintomática de la TSH con niveles de hormonas tiroideas normales) o clínico, con una TSH elevada y con niveles bajos de hormonas tiroideas que pueden o no estar acompañadas de síntomas como fatiga, ganancia de peso, piel seca o intolerancia al frío, entre otras (202,227). El hipotiroidismo es 10 veces más frecuente en mujeres que en hombres (228) y su prevalencia es cinco veces más alta en las mujeres de 50 a 70 años (9,4%) que en las menores de 30 años (1,8%) (115). En Europa, la prevalencia de hipotiroidismo se ha estimado alrededor del 3% (229). En España, un reciente estudio ha reportado una prevalencia del 4,2% en población general y del 13,3% solo en mujeres (230). El riesgo de desarrollar hipotiroidismo es mayor en el periodo post-parto, y en las mujeres con historia familiar de enfermedades tiroideas autoinmunes o con historia personal de enfermedades endocrinas, como diabetes tipo 1 o insuficiencia adrenal (231).

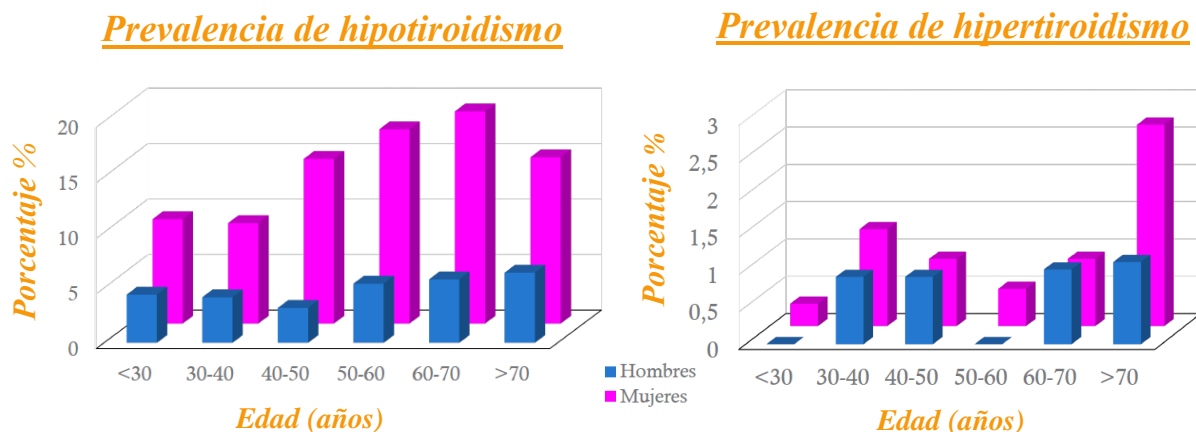
La causa más frecuente de hipotiroidismo en el mundo es la deficiencia de yodo (232). No obstante, en áreas en las que hay adecuado nivel nutricional de yodo, las causas más comunes son las enfermedades autoinmunitarias (i.e. tiroiditis de



Hashimoto), seguidas de los hipotiroidismos yatrogénicos (secundarios al tratamiento del hipertiroidismo) (231).

En el otro extremo del espectro de la enfermedad tiroidea se encuentra el hipertiroidismo, que se es el resultado de un exceso de función tiroidea y se caracteriza por bajos niveles de TSH y elevadas concentraciones de T3 y T4 (205,233). En las regiones sin déficit de yodo, el 80% de los casos de hipertiroidismo son debidos a la enfermedad de Graves-Basedow, una patología autoinmune que se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra los receptores de la TSH (233,234). Dichos anticuerpos se unen a las células foliculares de la tiroides estimulando la producción no controlada de hormonas tiroideas y el crecimiento de la glándula (233,234). Otras causas menos frecuentes del hipertiroidismo son el bocio toxico multinodular y el adenoma tiroideo, causados por nódulos tiroideas autónomos que producen hormonas tiroideas y no responden a la regulación de la TSH (233).

El hipertiroidismo suele debutar a edades más tempranas que el hipotiroidismo. La edad de presentación de la enfermedad de Graves-Basedow, la causa más común de hipertiroidismo, suele ser entre los 20 y 40 años (201,235). La prevalencia estimada de hipertiroidismo en Europa es del 0,7% (229) y, según un estudio transversal con una muestra representativa de España, en nuestro país es del 0,8% (230). La prevalencia de hipotiroidismo e hipertiroidismo por grupos de edad y sexo en España para el año 2009 se presentan en la figura 9 (230).

**Figura 10. Prevalencia de hipotiroidismo e hipertiroidismo por edad y sexo.**

Fuente: Valdés y col. *Endocrine Abstracts* (2015) 37 EP1002 (236).

Otra alteración tiroidea es el bocio, que se define como el aumento del tamaño de la glándula tiroidea. Su principal causa en el mundo es el déficit de yodo. Cuando se produce una ingesta insuficiente de yodo, la glándula tiroides se hipertrofia para intentar capturar más sustrato para la producción de las hormonas tiroideas. Cuando este tipo de bocio afecta a más de 5% de la población se denomina bocio endémico (227,237). Otras causas de bocio son la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves-Basedow (231,233). El bocio también puede ser causado, aunque con menor frecuencia, por nódulos tiroideos benignos o tumorales que producen un bocio asimétrico (237). El bocio puede ser hipo-funcionante o hiper-funcionante, pero en la mayoría de los casos se asocia con la disminución de la producción de las hormonas tiroideas (238).

La tiroiditis de Hashimoto es la enfermedad autoinmune más común, con una prevalencia estimada del 1% al 2% (201,239) y con una edad de presentación cercana a los 50 o 60 años (239,240). Se caracteriza por la inflamación crónica de la tiroides (238,241) y por la presencia de anticuerpos contra antígenos tiroideos, principalmente

contra la tiroperoxidasa y la tiroglobulina. Dichos antígenos destruyen progresivamente los folículos tiroideos produciendo hipotiroidismo y bocio (238). La detección aislada de anticuerpos anti-tiroideos en las mujeres puede alcanzar el 10 a 20%, reflejando en la mayoría de los casos tiroiditis focal y no tiroiditis de Hashimoto (201,239). En España, la presencia de anticuerpos anti-TPO se ha detectado en el 7,5% de la población (230).

Otra patología tiroidea frecuente son los nódulos tiroideos. Aproximadamente, en el 5% de las mujeres y en el 1% de los hombres, en áreas no deficientes de yodo, se detectan nódulos tiroideos palpables (242). La mayoría de los nódulos son no funcionales (243) y solo en una minoría de los casos (7-15%) se asocian a cáncer de tiroides (242,243). Los nódulos son más frecuentes en zonas geográficas con deficiencia de yodo y en personas expuestas a radiaciones ionizantes (243).

El cáncer de tiroides, al igual que otras patologías tiroideas, es más frecuente entre mujeres que en hombres, y la edad de presentación más habitual es entre los 50 y los 65 años (244). En el 90% de los casos, los tumores de tiroides suelen ser de tipo folicular y en general la tasa de supervivencia por este tipo de cáncer es alta (89,9% a los 5 años en mujeres) (244–246). En España, en el año 2012 se presentaron 1.300 nuevos casos y 186 muertes por esta enfermedad (1).

### ***1.6.2.4. Relación del Cáncer de Mama y las enfermedades tiroideas***

La glándula tiroidea y la glándula mamaria tienen una estrecha interrelación. Ambas tienen receptores de hormonas tiroideas (247) que intervienen en el desarrollo

y diferenciación del tejido mamario (248). Además, las hormonas tiroideas tienen un efecto similar al de los estrógenos (249,250) y pueden modular su metabolismo, incrementando su efecto en las células de mama tumorales (251–253). Por otra parte, los estrógenos están involucrados en la homeostasis tiroidea (254).

Desde que en el año 1896 el Dr. Beatson estudiara el efecto del extracto de tiroides en el tratamiento de los casos cáncer de mama inoperables (255), se han desarrollado numerosos estudios explorando la posible asociación entre las enfermedades tiroideas y el cáncer de mama, sin llegar aún a una adecuada comprensión de la relación entre estas dos glándulas (256,257).

Algunos hallazgos de estudios experimentales sugieren que las mujeres con hipotiroidismo podrían tener mayor riesgo de desarrollar tumores mamarios, debido a las propiedades anti-oncogénicas de las hormonas tiroideas (258). Por ejemplo, el estrés oxidativo, secundario al déficit de hormonas tiroideas, inhibe la apoptosis (259) y parece hipersensibilizar al tejido mamario frente los efectos proliferativos de los estrógenos y de la prolactina (249,260), lo que explicaría un aumento del riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, la evidencia epidemiológica a este respecto no es concluyente.

Dos meta-análisis que han evaluado la asociación entre el hipotiroidismo y cáncer de mama en 12 y 15 estudios recientes, no han encontrado evidencia de una asociación entre los dos (256,257). La mayoría de los estudios que han examinado esta posible asociación son estudios de casos y controles, y solo se ha estudiado en cuatro cohortes. La primera cohorte de 2.738 mujeres de los Países Bajos con un seguimiento

de 9 años encontró una asociación inversa entre el riesgo de desarrollar cáncer de mama y los niveles de T4 ( $OR_{\leq \text{percentil } 10}$ : 2,3; IC-95%: 1,2-4,6) (261). La segunda cohorte noruega de 19.710 mujeres con un seguimiento medio de 9 años, estudió los niveles de TSH y el cáncer de mama, sin encontrar una clara relación entre los dos. Los dos últimos corresponden a una cohorte sueca de 17.035 mujeres y otra danesa de 142.216 mujeres, con seguimientos aproximados de 10 y 6 años, respetivamente (214,262). En la cohorte sueca, Tosovic y cols., encontraron una asociación positiva entre el riesgo de cáncer de mama y los niveles de T4 (OR de niveles de T4 superiores vs. inferiores a la media: 1,40; IC-95%: 1,10–1,77) (214) y en la cohorte danesa, Søggaard y cols. evidenciaron un aumento en el riesgo de cáncer de mama en las mujeres diagnosticadas con hipertiroidismo (Standardized incidence ratios (SIR) : 1,11; IC-95%: 1,07-1,16) y una ligera disminución del riesgo en aquellas con hipotiroidismo (SIR: 0,94; IC-95%: 0,88-1,00) (262). Hasta la fecha, no hay estudios que exploren la relación entre las enfermedades tiroideas y la densidad mamográfica.

## 2. HIPOTESIS

---



## **HIPOTESIS 1**

---

La disrupción del ciclo circadiano secundaria al trabajo en turnos nocturnos o al déficit de sueño altera la densidad mamográfica. Ésta puede jugar un papel intermedio en la relación entre el cáncer de mama y trabajos nocturnos.

## **HIPOTESIS 2**

---

La asociación entre el cáncer de mama y enfermedad tiroidea esta mediada por la densidad mamográfica. El hipotiroidismo se asocia a menor densidad y el hipertiroidismo y la tiroiditis de Hashimoto se asocian con mayor densidad mamográfica y a mayor riesgo de cáncer de mama.





### 3. OBJETIVOS

---



## OBJETIVO GENERAL 1

---

Evaluar la relación entre la interrupción del ritmo circadiano y la densidad mamográfica en las mujeres españolas.

### Objetivos específicos:

- a) Evaluar la posible asociación entre el trabajo en turnos nocturnos y la densidad mamográfica en las participantes de los programas de cribado españoles.
- b) Analizar la relación entre las características de los patrones de sueño y los problemas de sueño con la densidad mamográfica en esta misma población.

## OBJETIVO GENERAL 2

---

Evaluar la relación entre los antecedentes personales de enfermedad tiroidea y la densidad mamográfica.

### Objetivos específicos:

- a) Evaluar la posible asociación entre trastornos tiroideos funcionales, a saber, hipotiroidismo e hipertiroidismo y la densidad mamográfica.
- b) Valorar la relación de la densidad mamográfica con otras patologías tiroideas.



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

---



## 4.1. Contexto del estudio

---

En 2007, el Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer del Centro Nacional de Epidemiología y los programas de cribado de siete Comunidades Autónomas (Aragón, Islas Baleares, Castilla y León, Cataluña, Galicia, Navarra y la Comunidad Valenciana) pusieron en marcha un proyecto de investigación titulado *“Determinantes de la densidad mamográfica en las mujeres participantes de los programas de detección precoz del cáncer de mama en España”* (DDM-Spain) (PI-06/0386).

Su objetivo era conocer la prevalencia de alta densidad mamográfica en las mujeres participantes, investigar la influencia de los factores de riesgo clásicos del cáncer de mama y otros factores relacionados con el estilo de vida -dieta, actividad física, tratamiento hormonal sustitutivo- en la densidad mamográfica, así como profundizar en el conocimiento de los determinantes genéticos de este patrón radiológico. Para ello, se reclutaron un total de 3.584 mujeres españolas. Las participantes contestaron una encuesta epidemiológica detallada, donaron una muestra de saliva para extraer el ADN, y permitieron el acceso a su historial mamográfico para el estudio. El trabajo de campo finalizó en julio de 2008.

Dos años después, un nuevo proyecto, *“Variabilidad de la densidad mamográfica en mujeres españolas: asociación con hábitos, factores reproductivos y determinantes genéticos”* (Var-DDM) (PS-09/0790), vinculado con el anterior, permitió contactar de nuevo con las mujeres reclutadas. 3.115 de ellas accedieron a responder un breve cuestionario telefónico que actualizaba la información sociodemográfica, médica, de

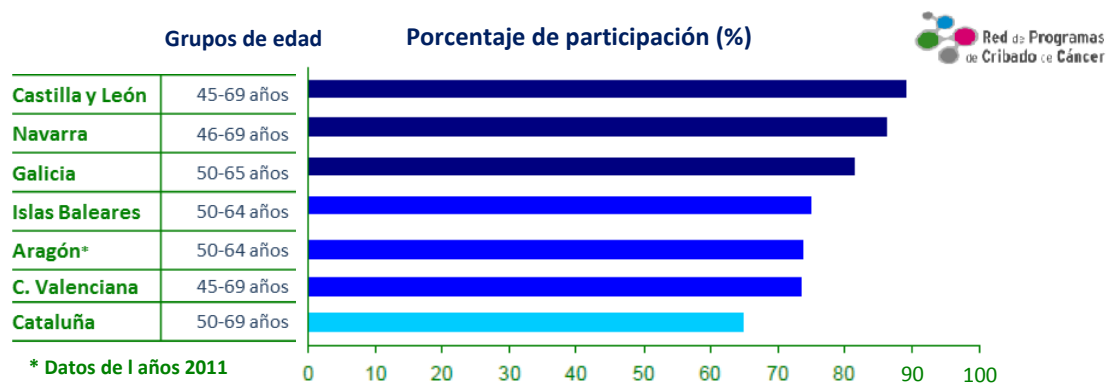


hábitos de vida y de dieta. Este nuevo cuestionario epidemiológico incorporaba preguntas sobre nuevas hipótesis no contempladas en el anterior, entre las que se incluían las cuestiones sobre problemas tiroideos y problemas de sueño que se abordan en esta tesis. En el 91% de las mujeres, se recogió de nuevo su peso. El proyecto Var-DDM, además, permitió localizar y escanear el historial mamográfico completo de todas las mujeres del estudio con el fin de medir su densidad mamográfica de forma cuantitativa.

## 4.2. Población de estudio

La población de estudio son las mujeres de 50 a 64 años que acuden cada dos años a los programas de cribado de cáncer de mama en los centros de la Unidad de cribado de Zaragoza (Aragón), de Son Dureta (Islas Baleares), de Burgos (Castilla y León), de Bellvitge (Cataluña), de la Coruña (Galicia), de Pamplona (Navarra) y la de Burjasot (C. Valenciana). El porcentaje de participación en los programas de cribado de las Comunidades Autónomas estudiadas en el año 2009 y los grupos de edad diana de cada programa se presentan en la figura 11.

**Figura 11. Participación en los programas de cribado de cáncer de mama 2009**



Fuente: Red de cribado del cáncer. Indicadores 2009 (263).

### 4.3. Tamaño muestral y reclutamiento

---

Para el estudio DDM-Spain se calculó un tamaño muestral que permitiera identificar efectos iguales o superiores a 1,25 para una exposición en más del 40% de la muestra, con un potencia estadística del 80% y considerando una prevalencia inicial de mujeres con alta densidad mamográfica del 25%. Con estas premisas, se estimó el tamaño de la muestra debería ser de 3.500 mujeres, es decir, 500 participantes por cada centro de cribado del cáncer de mama repartidas a partes iguales por grupos de edad de los programas (50-54, 55-59, 60-64), excepto en Castilla y León, Navarra, y la Comunidad Valenciana, en las que el cribado incluía a mujeres desde los 45 años. En dos estos centros (Castilla y León y Navarra) se decidió que 200 participantes perteneciesen al grupo de edad inferior (45-49) para incluir mayor número de mujeres pre-menopáusicas. Las participantes fueron seleccionadas aleatoriamente entre las mujeres ya citadas para acudir a la ronda de cribado, hasta alcanzar el tamaño prefijado por centro. Se definieron además los siguientes criterios de exclusión:

- a) Antecedentes personales de cáncer de mama o cáncer de ovario.
- b) Mamoplastia o implantes mamarios.
- c) Incapacidad para responder el cuestionario o realizarse la mamografía.

En una segunda fase, se excluyeron también diez mujeres que fueron diagnosticadas de cáncer de mama 6 meses después de la toma de la mamografía, pues se consideró que la imagen mamográfica podría estar modificada por la presencia del tumor.

#### 4.4. Descripción de las participantes

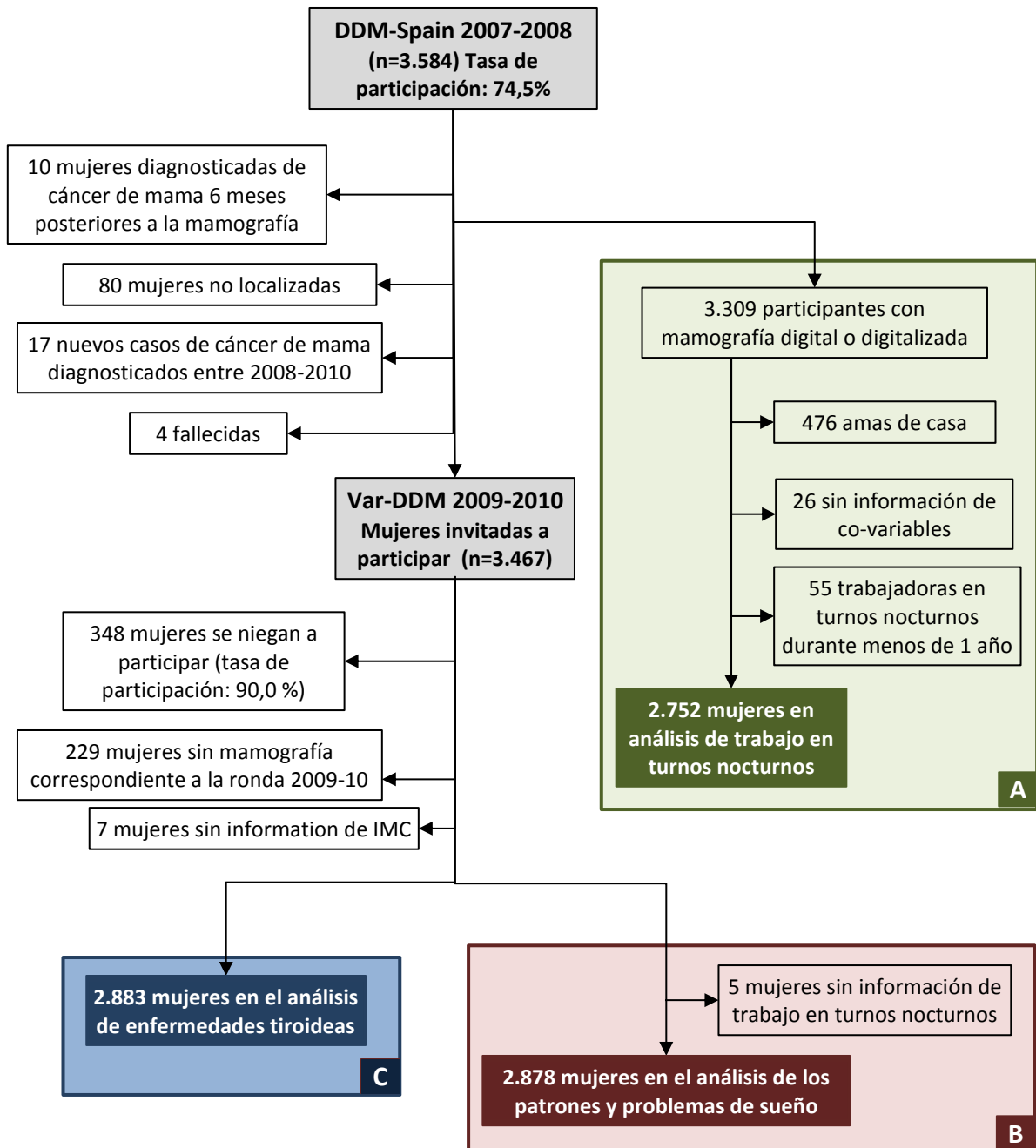
Entre octubre de 2007 y junio del 2008 se reclutaron 3.584 mujeres. La tasa de participación fue de 74.5%. El proyecto Var-DDM se realizó sobre este mismo grupo de mujeres, entre octubre de 2010 y julio de 2011 se contactó nuevamente con las participantes y se les invitó a participar en una segunda fase. De las 3.467 mujeres contactadas, 3.119 mujeres aceptaron participar en el estudio Var-DDM (tasa de participación: 90,0%). La edad y otras características generales de las mujeres de los proyectos DDM-Spain y Var-DDM, se presentan en la tabla 6.

**Tabla 6. Características generales de las participantes de los proyectos DDM-Spain y Var-DDM.**

	<b>DDM-Spain (n: 3.584)</b>	<b>Var-DDM (n: 3.119)</b>
<b>Edad</b> (Años; media, ds)	56,2 (5,5)	58,4 (5,5)
<b>Índice de masa corporal</b> (Kg/m <sup>2</sup> ; media, ds)	28,0 (5,0)	28.2 (5,0)
<b>Comunidad Autónoma (%)</b>		
Galicia	14,9%	11,8%
Cataluña	13,9%	14,6%
Castilla y León	14,1%	14,5%
Islas Baleares	15,0%	15,9%
Navarra	13,9%	15,4%
Aragón	14,1%	13,7%
C. Valenciana	14,1%	14,1%
<b>Estado menopáusico actual</b> (% de mujeres post-menopáusicas)	76,9%	87,8%

En el diagrama de flujo presentado en la figura 12, se muestra el número de participantes en las diferentes etapas del estudio, especificando además de forma detallada las que se han incluido en cada uno de los análisis llevados a cabo en el marco de esta tesis.

**Figura 12. Diagrama de flujo de número de participantes en los estudios DDM-Spain y Var-DDM y número de mujeres incluidas en los análisis de trabajo en turnos nocturnos (A), patrones y problemas del sueño (B) y enfermedades tiroideas (C).**



Para el estudio del **trabajo en turnos nocturnos** en relación con la densidad mamográfica, se excluyeron de la muestra 476 mujeres sin antecedentes de trabajo remunerado (amas de casa), para evitar el posible sesgo del trabajador sano. Adicionalmente, se excluyeron 55 participantes que habían trabajado en turnos de noche durante menos de un año y 26 mujeres sin información en posibles variables de confusión (2 mujeres sin información sobre el índice de masa corporal, 2 mujeres sin información de actividad física y 20 participantes sin información de ingesta calórica diaria ni de consumo de alcohol), obteniendo una muestra final de 2.752 participantes (Figura 12A).

En el estudio de **los patrones y problemas del sueño** se excluyeron 5 participantes sin información de trabajo en turnos nocturnos (Figura 12B), mientras que el análisis de **las enfermedades tiroideas** incluyó a todas las participantes con imagen mamográfica (n: 2.883) (Figura 12C).

## 4.5. Fuentes de información

---

### 4.5.1. Información epidemiológica

#### 4.5.1.1. DDM-Spain: información básica y trabajo en turnos de noche

En el estudio DDM-Spain las participantes fueron entrevistadas directamente por personal del proyecto (previamente entrenado) en el centro de cribado el mismo día que asistían a someterse al screening. La encuesta epidemiológica, con una duración aproximada de 40 minutos, recogió información detallada sobre las características sociodemográficas básicas, antecedentes personales y familiares, el historial

ginecológico, obstétrico y ocupacional de las participantes, preguntas referentes a la actividad física y al consumo de tabaco y de alcohol y un cuestionario de frecuencia alimentaria previamente validado (264,265). Posteriormente, las participantes fueron pesadas y medidas dos veces de acuerdo a protocolos pre-establecidos. Cuando las dos mediciones resultaron diferentes se tomó una tercera medida. El índice de masa corporal se calculó utilizando el promedio de las medidas.

La información específica sobre el trabajo en turnos de noche se recogió en un apartado concreto de la encuesta con las siguientes preguntas:

- ✓ ¿Ha trabajado alguna vez en turnos de noche?
- ✓ ¿Con qué frecuencia en número de noches por semana?
- ✓ ¿Durante cuánto tiempo?
- ✓ ¿A qué edad comenzó a trabajar de noche?
- ✓ ¿Y a qué edad dejó de trabajar de noche?
- ✓ ¿Especifique la ocupación u ocupaciones que ha desempeñado en turnos de noche?

Con la información recogida se construyeron dos variables adicionales: inicio de trabajo en turnos de noche en relación con primer parto (nulípara, inicio antes del 1<sup>er</sup> parto, inicio posterior a 1<sup>er</sup> parto) y número de años desde el último trabajo en turnos nocturnos (sin antecedente de trabajo en turnos nocturnos; trabajo en turnos nocturnos actual o reciente ( $\leq 1$  año); 1-5 años desde que finalizó el último trabajo en turnos nocturnos; 5-15 años desde que finalizó el último trabajo en turnos nocturnos; más de 15 años).

#### ***4.5.1.2. Var-DDM: Actualización de datos e información sobre problemas de sueño y trastornos tiroideos***

Durante el periodo 2009-2010 se contactó nuevamente a las participantes y se les realizó una encuesta telefónica estructurada para actualizar su información. La nueva entrevista incluyó de nuevo información sociodemográfica, antecedentes personales y familiares, hábitos alimentarios e información referente a estilos de vida actuales de las mujeres del estudio. Además, éste cuestionario incluyó dos nuevas secciones:

- a) Hábitos de sueño:** Para evaluar la regularidad de los patrones de sueño, a las participantes se les preguntó si acostumbraban a irse a dormir a la misma hora todos los días durante los últimos 10 años; cuántas horas en promedio dormían por noche y a qué hora se iban habitualmente a dormir. También se les preguntó si acostumbraban a dormir siestas, con qué frecuencia lo hacían y cuál era la duración promedio de las mismas.

Respecto a los problemas de sueño, se les preguntó si habían tenido problemas de sueño durante 1 año o más a lo largo de la vida. Se les preguntó por el tipo específico de problema, su edad en el momento en que apareció el problema y si continuaban teniéndolo en el momento de la encuesta o por el contrario, a qué edad había finalizado. Así mismo, se recogió información acerca de cambios frecuentes en la hora de ir a dormir (al menos durante 1 año), el motivo del cambio de horario y la edad de inicio y de fin de dichos cambios.

**b) Enfermedades tiroideas:** Se les preguntó a las participantes si alguna vez un médico les había diagnosticado enfermedad alguna de tiroides. En caso de respuesta afirmativa, se preguntó si el diagnóstico correspondía a: hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto, nódulo tiroideo, bocio o cáncer de tiroides. Además, se preguntó si utilizaban algún tratamiento farmacológico para dicha enfermedad, el nombre del tratamiento específico, la fecha de inicio del mismo y si lo seguían utilizando en el momento de la encuesta.

#### **4.5.2. Mamografías**

De las 3.553 mujeres iniciales se localizaron y escanearon mamografías válidas de 3.442 participantes. Para cada uno de los análisis se utilizaron las imágenes correspondientes a la ronda de cribado de cada encuesta.

##### **4.5.2.1. DDM-Spain**

Las mamografías correspondían a las imágenes tomadas durante el periodo 2007-2008 que se llevaron a cabo el mismo día de la entrevista epidemiológica. Se obtuvieron mamografías para esta ronda de 3.309 participantes. La mayoría de las imágenes obtenidas (n: 1.781, 53,8%) eran mamografías analógicas que tuvieron que ser digitalizadas, para lo que se hizo uso del escáner Totalook MammoAdvantage (densidad óptica máxima: 4,2). Un 41,6% de las mamografías restantes eran imágenes digitales obtenidas con tres tipos diferentes de mamógrafos: 422 imágenes se realizaron con el sistema digital Senographe 2000D en el centro de cribado de la



Comunidad Valenciana; 466 imágenes con el sistema Hologic - Lorad M-IV en las Islas Baleares y las restantes 488 mamografías, con el sistema Siemens MAMMOMAT *Novation* en Cataluña. Por último, un pequeño grupo de mamografías (n: 152) eran imágenes digitales que sólo se conservaban impresas y que debieron ser de nuevo digitalizadas con un escáner tipo Microtek Medi-700 (densidad óptica máxima: 4,0).

### ***4.5.2.2. Var-DDM***

Los análisis correspondientes a hipótesis específicas del estudio Var-DDM incluyeron, las imágenes de las mamografías realizadas en la ronda posterior a la del DDM-Spain. Tuvimos acceso a las mamografías de 2.890 mujeres (92% de las participantes). En este caso, la entrevista se realizó por teléfono, siendo el tiempo promedio entre la entrevista y la fecha de la realización de la mamográfica de 8 meses.

De nuevo, el tipo de mamografías en la muestra fue heterogéneo. Además, en este periodo, tres de las unidades de cribado cambiaron sus mamógrafos analógicos por digitales (Navarra, Zaragoza y Castilla-León). Por este motivo, en esta ronda sólo un 11,7% de las mamografías obtenidas fueron analógicas y posteriormente digitalizadas con el escáner Totalook MammoAdvantage. Cerca de la mitad de las mamografías (45,0%) eran completamente digitales: en la unidad de Cataluña las mamografías se realizaron con el mamógrafo Siemens MAMMOMAT *Novation* (n: 430), en Navarra con el sistema Hologic Lorad Selenia (n: 475) y en la Comunidad Valenciana con el sistema Senographe 2000D (n: 395).

Finalmente, 467 imágenes de las Islas Baleares, 380 de Aragón y 405 de Castilla y León eran de nuevo mamografías digitales o CR-digital que habían sido impresas y que tuvieron que ser digitalizadas con el escáner Microtek Medi-700.

#### **4.5.3. Estimación de la densidad mamográfica**

El porcentaje de densidad mamográfica fue estimado por dos radiólogas experimentadas, en base a las mamografías cráneo-caudales de la mama izquierda de las participantes, ayudadas por la herramienta informática semi-automática DM-Scan, que permite obtener una medición de la densidad en escala continua. El DM-Scan es una herramienta que ha demostrado tener una elevada validez y reproducibilidad y que fue desarrollada en la Universidad Politécnica de Valencia para éste estudio (74,83).

Una de las radiólogas analizó las mamografías de las participantes de las Comunidades Autónomas de Castilla y León, Islas Baleares y Navarra, y la otra profesional analizó las imágenes de las participantes de Aragón, Cataluña, Galicia y de la Comunidad Valenciana. Con el fin de evaluar la correlación intraclase intra e inter-observador, cada radióloga repitió su estimación de densidad en 60 imágenes, y las dos radiólogas estimaron la densidad mamográfica de aproximadamente 35 mamografías de cada uno de los centros de cribado que no le correspondían, con lo que 243 mamografías tenían estimación de densidad de las dos lectoras. Los coeficientes de correlación intraclase intra e inter-observador fueron superiores a 0,9.

## 4.6. Consideraciones éticas

---

Los proyectos DDM-Spain y Var-DDM fueron aprobados por el Comité de Ética y Bienestar Animal del Instituto de Salud Carlos III. Los estudios respetan los principios éticos básicos de la investigación y lo establecido por la legislación aplicable, básicamente la ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y su reglamento, la ley 41/2002, reguladora de la Autonomía del Paciente y de los Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Sanitaria, la Ley 14/1986, General de Sanidad y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica. Todos las participantes fueron informadas detalladamente de los objetivos del estudio y firmaron un documento de consentimiento informado en el que figuraba expresamente su autorización para acceder al historial mamográfico.

## 4.7. Análisis estadístico

---

### 4.7.1. Análisis descriptivo

Los análisis se realizaron mediante el paquete estadístico Stata (versión IC/14.2; StataCorp LP, College Station, TX). Para el análisis descriptivo de las participantes y su distribución, se estimaron medias aritméticas o geométricas como medidas de tendencia central, y rangos o desviación estándar (ds) como medidas de dispersión. Con respecto a las variables cualitativas se estimaron frecuencias y porcentajes, y para evaluar su distribución entre los diferentes grupos de análisis, se utilizó el test del Chi-

cuadrado. Las distribución de variables cuantitativas entre los grupos de estudio de analizó con el test de T de student y con el análisis de varianza ANOVA.

#### **4.7.2. Análisis multivariante**

La posible asociación entre la densidad mamográfica y las diferentes variables de exposición se estudió mediante la utilización de modelos mixtos de regresión lineal multivariante, tomando como variable dependiente la transformación logarítmica del porcentaje de densidad mamográfica y como término de efectos aleatorios el centro de cribado. En los modelos se incluyeron diversas variables de ajuste como potenciales variables confusoras, definidas más adelante. Los coeficientes y errores estimados en los modelos se exponenciaron para calcular el cambio relativo de la media geométrica de la densidad mamográfica, comparando los grupos de participantes entre las categorías de las variables epidemiológicas estudiadas.

En base a los modelos log-lineales se estimó la media geométrica del porcentaje de la densidad para cada categoría de las variables de exposición. Los modelos de regresión se ajustaron de manera independiente en las mujeres pre-menopáusicas y post-menopáusicas y la posible interacción del estatus menopáusico y las variables de exposición se exploraron con el test de razón de verosimilitud.

Las variables de ajuste incluidas en los modelos fueron de tres tipos:

- a) Variables básicas relacionadas con la densidad mamográfica: índice de masa corporal (splines cúbicos restrictivos), edad en el momento de la mamografía (variable continua) y estatus menopáusico (pre-menopáusicas, post-

menopaúsicas). El estatus post-menopáusico se definió como ausencia de menstruación en los últimos 12 meses.

- b) Variables personales y de estilos de vida asociados a la densidad mamográfica: número de hijos (variable continua), terapia hormonal sustitutiva (THS) (nunca, uso previo, uso actual), antecedentes familiares de cáncer de mama (sin antecedentes familiares, familiar de segundo grado con cáncer de mama, familiar en primer grado con cáncer de mama), tabaquismo (nunca, ex-fumador  $\geq 6$  meses, fumador actual o exfumador  $< 6$  meses), consumo actual de alcohol (no bebedora,  $< 10$  gramos/día,  $\geq 10$  gramos/día), ingesta calórica diaria (variable continua) y actividad física (baja:  $< 1$  hora de ejercicio por semana; moderada: 1-2 horas de ejercicio por semana; alta:  $\geq 3$  horas por semana).
- c) Variables derivadas del diseño del estudio: tipo de mamografía (analógica, digital o digital escaneada) y radióloga (variable dicotómica).

- ***Densidad mamográfica y trabajo en turnos nocturnos***

Para evaluar la asociación entre la densidad mamográfica y el trabajo en turnos nocturnos considerando el posible efecto de las características específicas de éste tipo de trabajo, decidimos repetir los modelos de regresión incluyendo solo a las mujeres expuestas a trabajo en dichos turnos y añadiendo como variables de ajuste las características específicas de los mismo (años acumulados de trabajo en turnos nocturnos, tiempo desde que se realizó el último trabajo de éste tipo, frecuencia de turnos por semana e inicio de trabajo en turnos de noche en relación con el primer parto).

Por otra parte, ajustamos nuevos modelos de regresión para realizar diversos análisis de sensibilidad:

- a) Valoramos el efecto de la exposición reciente a trabajos en turnos de noche, clasificando como expuestas exclusivamente a las mujeres que declararon tener trabajo en turnos nocturnos en el momento del inicio de su participación en el estudio, o haberlo finalizado menos de 1 año antes (n: 82 mujeres).
- b) Evaluamos el posible efecto confusor residual de algunas variables no incluidas en el modelo: nivel educativo, nivel socioeconómico, razón cintura/cadera y, para post-menopáusicas, número de años desde la menopausia.
- c) Evaluamos el efecto de incorporar a las 476 mujeres sin historial de trabajo remunerado (amas de casa) en el grupo de participantes no expuestas y el de incluir a las personas con trabajo nocturno acumulado de menos de 1 año en su vida entre los expuestos.
- d) Por último, teniendo en cuenta que la terapia hormonal sustitutiva es un factor determinante de la densidad mamográfica, excluimos del análisis a las mujeres que estaban tomando ese tratamiento en el momento del inicio del estudio (n:69) y, posteriormente, a todas las que lo habían tomado (n:282).

Como análisis complementario, se exploró la relación entre los años acumulados de exposición a trabajo en turnos nocturnos con la densidad mamográfica, utilizando para ello, splines cúbicos restrictivos con 3 nodos, localizados en 5, 10 y 15 años de exposición acumulada.

- ***Patrones y problemas del sueño***

Para el estudio de la asociación entre la densidad mamográfica y ***los patrones y problemas del sueño***, se incluyó como variable adicional de confusión, el hecho de tener antecedentes de trabajo en turnos nocturnos (sin antecedentes, con antecedentes de trabajo en turnos nocturnos acumulado  $\leq 15$  años o con antecedentes de trabajo en turnos nocturnos acumulado durante más de 15 años).

- ***Problemas y enfermedades tiroideas***

Se incluyeron en los modelos las variables relacionadas con las enfermedades tiroideas, el consumo diario de yodo ( $\mu\text{g}$ , variable continua) y el tratamiento farmacológico actual para enfermedades tiroideas funcionales (variable dicotómica, tratamiento actual vs no tratamiento en el momento del estudio).

## 5. RESULTADOS

---





Los resultados de esta tesis se presentan en tres secciones, de acuerdo al orden de los objetivos planteados. En primer lugar, se establecen dos secciones sobre el trabajo en turnos nocturnos y los problemas de sueño como medidas indirectas de disrupción del ciclo circadiano y su relación con la densidad mamográfica. Finalmente, se incluye una sección referente a las enfermedades tiroideas y su posible asociación con este marcador de riesgo del cáncer de mama.

## 5.1. Trabajo en turnos nocturnos

En la población de estudio, 243 mujeres tenían antecedentes laborales de trabajo en turnos de noche (8.8%) y cerca del 3% (76 mujeres) trabajaban en turnos de noche en el mismo momento del estudio. El tiempo medio de exposición a turnos de noche fue de 8 años (rango intercuartílico: 3-12 años) y la edad de inicio promedio fue de 32 años (ds: 11,4 años).

La información detallada de las principales características de las participantes con y sin historial de trabajo en turnos nocturnos, se presenta en la tabla 7.

**Tabla 7. Principales características de las mujeres según sus antecedentes de trabajo en turnos nocturnos.**

	Total (n: 2.752)		Sin trabajo en turnos nocturnos (n:2509)		Trabajo en turnos nocturnos <sup>a</sup> (n:243)		Valor-p <sup>b</sup>
	N	% DM <sup>c</sup>	n	(%)	n	(%)	
Edad (años)							
<50	433	29,6	377	(87,1)	56	(12,9)	0,001
50-54	788	18,8	705	(89,5)	83	(10,5)	
55-59	787	14,5	725	(92,1)	62	(7,9)	
>59	744	11,4	702	(94,4)	42	(5,6)	
Nivel socioeconómico actual <sup>d</sup>							
Bajo	674	13,5	615	(91,2)	59	(8,8)	0,657
Medio	1929	17,2	1762	(91,3)	167	(8,7)	
Alto	137	21,2	122	(89,1)	15	(10,9)	

	Total (n: 2.752)		Sin trabajo en turnos nocturnos (n:2509)		Trabajo en turnos nocturnos <sup>a</sup> (n:243)		Valor-p <sup>b</sup>
	N	% DM <sup>c</sup>	n	(%)	n	(%)	
Nivel educativo <sup>e</sup>							
Educación básica o menor	912	12,7	873	(95,7)	39	(4,3)	0,001
Educación secundaria	1527	18,0	1394	(91,3)	133	(8,7)	
Estudios Universitarios	308	22,1	237	(76,9)	71	(23,1)	
Índice de masa corporal							
Bajo o normal (<25 Kg/m <sup>2</sup> )	806	27,8	717	(89)	89	(11,0)	0,024
Sobrepeso (25-29 Kg/m <sup>2</sup> )	943	16,9	864	(91,6)	79	(8,4)	
Obesidad (≥30 Kg/m <sup>2</sup> )	1003	10,4	928	(92,5)	75	(7,5)	
Comunidad Autónoma							
Galicia	390	17,8	351	(90,0)	39	(10,0)	0,024
Cataluña	438	8,9	412	(94,1)	26	(5,9)	
Castilla-León	325	26,8	297	(91,4)	28	(8,6)	
Islas Baleares	384	14,0	339	(88,3)	45	(11,7)	
Navarra	404	29,5	375	(92,8)	29	(7,2)	
Aragón	434	14,2	401	(92,4)	33	(7,6)	
C. Valenciana	377	14,7	334	(88,6)	43	(11,4)	
Estado menopáusico actual							
Pre-menopáusica	644	25,4	569	(88,4)	75	(11,6)	0,004
Post-menopáusica	2108	14,3	1940	(92,0)	168	(8,0)	
Paridad (Número de hijos)							
Nulípara	20,1	22,9	231	(85,2)	40	(14,8)	0,001
1	18,3	21,1	402	(89,9)	45	(10,1)	
2	16,2	16,0	1209	(92,0)	105	(8,0)	
≥3	15,1	12,8	667	(92,6)	53	(7,4)	
Familiar en 1 <sup>er</sup> grado con cáncer de mama							
No	2565	16,2	2339	(91,2)	226	(8,8)	0,896
Si	187	19,1	170	(90,9)	17	(9,1)	
Terapia hormonal sustitutiva							
Nunca	2470	16,4	2255	(91,3)	215	(8,7)	0,102
Uso previo	213	15,1	196	(92,0)	17	(8,0)	
Uso actual	69	20,4	58	(84,1)	11	(15,9)	
Tabaquismo							
Nunca	1612	14,7	1516	(94,0)	96	(6,0)	0,001
Ex-fumadora >6 meses	500	18,9	434	(86,8)	66	(13,2)	
Fumadora o ex-fumadora <6 meses	640	19,4	559	(87,3)	81	(12,7)	
Consumo de alcohol actual							
Abstemias	1094	15,5	1002	(91,6)	92	(8,4)	0,773
<10 gramos/día	1166	16,3	1058	(90,7)	108	(9,3)	
≥10 gramos/día	492	18,7	449	(91,3)	43	(8,7)	
Actividad física							
Baja	652	14,0	595	(91,3)	57	(8,7)	0,331
Moderada	1401	16,8	1286	(91,8)	115	(8,2)	
Alta	699	18,1	628	(89,8)	71	(10,2)	
Tipo de mamografía							
Analógica	1441	21,5	1320	(91,6)	121	(8,4)	0,535
Digital	1179	12,0	1067	(90,5)	112	(9,5)	
Digital impresa	132	13,1	122	(92,4)	10	(7,6)	

<sup>a</sup>Se consideraron trabajos en turnos nocturnos aquellos trabajos acumulados durante ≥ 1 año, previo o actual. <sup>b</sup>Test chi-cuadrado comparando la distribución en las mujeres expuestas y no expuestas a trabajo en turnos nocturnos. <sup>c</sup>Media geométrica cruda del porcentaje de la densidad mamográfica. <sup>d</sup>Doce participantes no declararon el nivel socioeconómico.

<sup>e</sup>Cinco participantes no declararon el nivel educativo.

La prevalencia de trabajo en turnos nocturnos fue mayor entre las mujeres más jóvenes, en las nulíparas y en aquellas con índice de masa corporal bajo o normal. Los valores más altos se presentaron en las Islas Baleares y en la Comunidad Valenciana (11,7% y 11,4%, respectivamente) y los más bajos en Cataluña (0,6%). El trabajo en turnos nocturnos fue más frecuente entre las mujeres con educación universitaria, debido básicamente a la alta proporción de enfermeras y personal sanitario en este grupo. Los sectores ocupacionales en los que las mujeres desarrollaron los turnos nocturnos fueron: sector sanitario o de cuidado de pacientes (42,0%), sector industrial (14,4%), cuidado a personas mayores /geriátrico (12,3%), servicios de limpieza (12,3%) y trabajo administrativo (10,3%).

La proporción de mujeres fumadoras y ex-fumadoras resultó ser más alta en el grupo de las trabajadoras de turnos de noche y el promedio de la ingesta calórica diaria fue ligeramente mayor en las trabajadoras de este tipo de turnos (2.112 calorías/día vs. 2.061 cal/día; valor-p: 0,112).

En la tabla 8 se presenta el análisis de la densidad mamográfica y el trabajo en turnos nocturnos, de manera global y estratificado por estatus menopáusico. La media geométrica ajustada del porcentaje de densidad mamográfica (DM) en las mujeres que han trabajado en turnos de noche fue 15,9% y en aquellas sin este antecedente ocupacional fue 16,5%; esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $e^{\beta}$ : 0,96; IC-95%: 0,86-1,06).

**Tabla 8. Asociación de la densidad mamográfica y el trabajo en turnos nocturnos, global y por estatus menopáusico.**

	Total (n: 2.752)						Pre-menopáusicas (n:644)						Post-menopáusicas (n: 2.108)					
	n	%DM <sup>a</sup>	e <sup>β</sup>	IC-95%		P	n	%DM <sup>a</sup>	e <sup>β</sup>	IC-95%		P	n	%DM <sup>a</sup>	e <sup>β</sup>	IC-95%		P
Trabajo en turnos nocturnos																		
No	2.509	16,5	1,00				569	25,0	1,00				1.940	14,7	1,00			
Si	243	15,9	0,96	0,86	1,06	0,432	75	23,3	0,93	0,78	1,11	0,444	168	14,3	0,98	0,86	1,11	0,696
<5 años acumulado	88	14,9	0,90	0,77	1,07	0,234	24	24,3	0,97	0,72	1,31	0,842	64	13,0	0,89	0,73	1,08	0,231
5-15 años acumulado	102	14,5	0,88	0,75	1,03	0,105	38	21,0	0,84	0,66	1,07	0,149	64	13,3	0,91	0,74	1,11	0,333
>15 años acumulado	53	20,7	1,25	1,01	1,54	0,040	13	29,7	1,19	0,80	1,77	0,395	40	18,7	1,28	1,00	1,64	0,054
Tendencia (por 5-años)	2.752		1,01	0,98	1,04	0,664	644		0,98	0,93	1,04	0,539	2.108		1,02	0,98	1,05	0,397
Tiempo desde último trabajo con turnos nocturnos <sup>b</sup>																		
No trabaja en turnos nocturnos	2.509	16,5	1,00				569	25,0	1,00				1.940	14,7	1,00			
>15 años	83	14,2	0,86	0,73	1,02	0,087	21	21,1	0,84	0,61	1,16	0,297	62	12,8	0,87	0,71	1,07	0,189
5-15 años	46	13,5	0,81	0,65	1,02	0,077	17	15,1	0,60	0,43	0,85	0,004	29	14,4	0,98	0,73	1,31	0,886
1-5 años	30	19,8	1,20	0,90	1,58	0,212	10	27,6	1,10	0,70	1,73	0,672	20	18,4	1,26	0,89	1,78	0,200
Trabajo en turnos nocturnos actual o reciente (≤ 1 año)	82	18,3	1,10	0,93	1,31	0,256	27	31,5	1,26	0,95	1,67	0,107	55	15,2	1,04	0,84	1,28	0,745
Tendencia (por 5-años)	2.750		1,00	0,99	1,01	0,991	644		1,00	0,98	1,02	0,802	2.106		1,00	0,99	1,02	0,831
Frecuencia semanal de los turnos nocturnos <sup>c,d</sup>																		
No trabajo en turnos nocturnos	2.509	16,5	1,00				569	25,0	1,00				1.940	14,7	1,00			
5-7 noches/semana	69	13,6	0,82	0,68	0,99	0,038	15	29,9	1,19	0,82	1,73	0,357	54	10,9	0,75	0,60	0,92	0,008
3-4 noches/semana	59	15,7	0,95	0,77	1,16	0,601	18	18,0	0,72	0,51	1,01	0,060	41	15,7	1,07	0,84	1,37	0,582
≤2 noches/semana	112	17,6	1,07	0,92	1,24	0,389	42	23,9	0,95	0,76	1,20	0,687	70	16,8	1,14	0,95	1,38	0,168
Tendencia (por categoría)	2.749		1,00	0,96	1,05	0,897	644		0,97	0,90	1,04	0,367	2.105		1,02	0,97	1,08	0,418
Inicio de trabajo en turnos de noche en relación con el 1 <sup>er</sup> parto <sup>b</sup>																		
No trabajo en turnos nocturnos	2.509	16,5	1,00				569	25,0	1,00				1.940	14,7	1,00			
Nulípara	40	15,9	0,96	0,75	1,23	0,759	12	22,1	0,88	0,57	1,37	0,578	28	14,7	1,00	0,74	1,36	0,990
Inicio antes del 1 <sup>er</sup> parto	82	15,6	0,94	0,79	1,12	0,503	30	22,0	0,88	0,67	1,15	0,347	52	14,2	0,97	0,78	1,21	0,796
Inicio posterior al 1 <sup>er</sup> parto	119	16,3	0,98	0,85	1,14	0,823	33	25,1	1,00	0,78	1,30	0,979	86	14,5	0,99	0,83	1,17	0,890

Modelos log-lineales ajustados por: edad, IMC, paridad, THS, antecedentes de familiares de cáncer de mama, actividad física, tabaquismo, consumo de alcohol, ingesta calórica, tipo de mamografía, radióloga, estatus menopáusico (solo para todas las participantes) y centro de cribado incluido como término de efectos aleatorios. <sup>a</sup>Media geométrica ajustada, derivada de los modelos multivariante log-lineales. <sup>b</sup>Dos de las participantes no declararon la edad de inicio o de fin del trabajo en turnos nocturnos. <sup>c</sup>Tres de las participantes no declararon la frecuencia de los turnos nocturnos. <sup>d</sup>P de heterogeneidad (término de interacción entre el estado menopáusico y la frecuencia de los turnos nocturnos): 0,029.

En el análisis estratificado por estatus menopáusico, tampoco se encontró asociación entre el trabajo en turnos nocturnos y la densidad mamográfica ( $e^{\beta}_{\text{pre-menopáusica}}$ : 0,93; IC-95%: 0,78-1,11;  $e^{\beta}_{\text{post-menopáusica}}$ : 0,98; IC-95%: 0,86-1,11). Sin embargo, en el análisis del tiempo acumulado de la exposición, se observó que en las mujeres que habían trabajado en turnos de noche durante más de 15 años, la densidad fue un 25% más alta que la de las mujeres que nunca lo habían hecho ( $DM_{>15 \text{ años}}$ : 20,7%;  $DM_{\leq 15 \text{ años}}$ : 16,5%;  $e^{\beta}$ : 1,25; IC-95%: 1,01-1,54).

Con respecto a la frecuencia de los turnos nocturnos, las mujeres que realizaban de 5 a 7 turnos nocturnos por semana tenían menor densidad mamográfica (MD: 13,6%) que las que nunca habían trabajado en turnos nocturnos (MD: 16,5%) ( $e^{\beta}$ : 0,82; IC-95%: 0,68-0,99). Este efecto fue diferente según estatus menopáusico (valor-p de interacción: 0,029): en las mujeres post-menopáusicas la densidad mamográfica fue menor en las mujeres con 5 a 7 turnos por semana ( $e^{\beta}$ : 0,75; IC-95%: 0,60-0,92) y en las mujeres pre-menopáusicas la densidad mamográfica no se asoció con la frecuencia de los turnos ( $e^{\beta}_{\text{tendencia}}$ : 0,97; IC-95% 0,90-1,04).

No se encontraron diferencias de densidad mamográfica por motivo del inicio en trabajo de turnos nocturnos en relación con el primer parto, ni de acuerdo al sector ocupacional en el que se desempeñaban dichos turnos (servicios sanitarios  $e^{\beta}$ : 1,04; IC-95%: 1,04-0,89; cuidado de mayores  $e^{\beta}$ : 0,94; IC-95%: 0,71-1,24; sector industrial  $e^{\beta}$ : 0,88; IC-95%: 0,68-1,14; servicios de limpieza  $e^{\beta}$ : 0,89; IC-95%: 0,67-1,18; trabajo administrativo  $e^{\beta}$ : 1,00; IC-95%: 0,74-1,36; otros  $e^{\beta}$ : 0,98; IC-95%: 0,64-1,51).

Se llevaron a cabo diversos análisis de sensibilidad que se presentan en los Anexos 1 y 2. En el primero de ellos (Anexo 1) se incluyó a las mujeres sin antecedentes laborales (amas de casa) en el grupo de participantes no expuestas, obteniendo resultados similares a los presentados en la tabla 8. En el segundo, se restringió el análisis exclusivamente a las mujeres que trabajan en turnos nocturnos en el momento de la entrevista (Anexo 2), y nuevamente se observó mayor densidad mamográfica entre las mujeres con trabajos de noche acumulados durante más de 15 años ( $e^{\beta}$ : 1,20; IC-95%: 0,92-1,59); sin embargo, debido a la disminución en el número de mujeres expuestas se redujo el poder para encontrar diferencias estadísticamente significativas. La asociación entre la densidad mamográfica y el trabajo en turnos nocturnos durante más 15 años también se mantuvo al incluir el consumo de vitamina D como variable de ajuste en los modelos ( $e^{\beta}$ : 1,25; IC-95%CI: 1,01-1,54).

- **Densidad mamográfica en mujeres con historial de trabajo en turnos nocturnos**

Realizamos un análisis únicamente en las 243 mujeres con antecedentes de trabajo en turnos nocturnos, incluyendo en los modelos todas las características de esta exposición para evaluar el efecto conjunto. Los resultados de éste análisis se presentan en la tabla 9. Nuevamente, la media geométrica de la densidad mamográfica en las mujeres con exposición de más de 15 años fue mayor que en las expuestas durante menos de 15 años ( $DM_{15 \text{ años}}$ : 23,6%;  $DM_{\leq 15 \text{ años}}$ : 16,0%;  $e^{\beta}$ : 1,39; IC-95%CI: 1,05-1,83).

**Tabla 9. Asociación de la densidad mamográfica y las características de exposición en las mujeres que han trabajado en turnos nocturnos, globalmente y por estatus menopáusico.**

	Total (n: 243)						Pre-menopáusicas (n: 75)						Post-menopáusicas (n: 168)					
	n	%DM <sup>a</sup>	e <sup>b</sup>	IC-95%		P	n	%DM <sup>a</sup>	e <sup>b</sup>	IC-95%		P	n	%DM <sup>a</sup>	e <sup>b</sup>	IC-95%		P
Años acumulados de trabajo en turnos nocturnos																		
≤15 años	190	16,0	1,00				62	21,4	1,00				128	13,8	1,00			
>15 años	53	23,6	1,39	1,05	1,83	0,021	13	34,7	1,33	0,82	2,16	0,248	40	21,1	1,49	1,07	2,07	0,019
Tendencia (por 5-años)	243		1,02	0,96	1,09	0,485	75		0,95	0,84	1,09	0,481	168		1,05	0,98	1,12	0,164
Años desde el último trabajo en turnos nocturnos <sup>b</sup>																		
>15 años	83	15,3	1,00				21	19,8	1,00				62	13,4	1,00			
5-15 años	46	15,1	0,98	0,73	1,33	0,920	17	15,0	0,77	0,48	1,25	0,295	29	16,2	1,24	0,86	1,79	0,246
1-5 años	30	21,7	1,42	1,02	1,97	0,037	10	26,5	1,40	0,85	2,31	0,191	20	19,6	1,47	0,99	2,17	0,053
Trabajo actual o reciente (≤ 1 año)	82	20,2	1,25	0,97	1,61	0,083	27	34,0	1,79	1,15	2,78	0,010	55	16,2	1,07	0,79	1,44	0,662
Tendencia (por 5 años)	241		1,04	1,00	1,09	0,067	75		1,13	1,03	1,23	0,008	166		1,02	0,97	1,07	0,397
Frecuencia semanal de los turnos nocturnos <sup>c,d</sup>																		
5-7 noches/semana	69	13,9	1,00				15	26,2	1,00				54	10,6	1,00			
3-4 noches/semana	59	16,7	1,22	0,91	1,64	0,182	18	16,5	0,62	0,37	1,01	0,056	41	16,0	1,57	1,11	2,21	0,011
≤2 noches/semana	112	20,6	1,42	1,10	1,84	0,008	42	26,4	1,02	0,66	1,57	0,922	70	19,8	1,83	1,32	2,52	0,001
Tendencia (por categoría)	240		1,19	1,05	1,35	0,008	75		1,06	0,85	1,32	0,609	165		1,34	1,14	1,58	0,001
Inicio de trabajo en turnos de noche en relación con el 1 <sup>er</sup> parto <sup>b</sup>																		
Nulíparas	40	18,1	1,00				12	19,9	1,00				28	17,5	1,00			
Inicio antes del 1 <sup>er</sup> parto	82	17,3	0,98	0,66	1,47	0,932	30	24,1	1,40	0,72	2,72	0,318	52	15,8	0,85	0,53	1,37	0,501
Inicio posterior al 1 <sup>er</sup> parto	119	17,5	0,97	0,64	1,46	0,870	33	24,0	1,06	0,54	2,09	0,862	86	14,6	0,84	0,51	1,38	0,487

Modelos log-lineales ajustados por: edad, IMC, paridad, THS, antecedentes familiares de cáncer de mama, actividad física, tabaquismo, consumo de alcohol, ingesta calórica, tipo de mamografía, radióloga, estatus menopáusico (solo para todas las participantes), características del trabajo en turnos nocturnos (años desde del último trabajo en turnos nocturnos, frecuencia del trabajo en turnos nocturnos, total de años en turnos nocturnos, paridad al inicio de trabajo en turno nocturnos) y centro de cribado incluido como término de efectos aleatorios. <sup>a</sup>Media geométrica ajustada, derivada de los modelos multivariante log-lineales. <sup>b</sup>Dos de las participantes que han trabajado en turnos nocturno ≥ 1, no declararon la edad de inicio o de fin del trabajo en turnos nocturnos. <sup>c</sup>Tres de las participantes que han trabajado en turnos nocturno ≥ 1, no declararon la frecuencia de los turnos nocturnos. <sup>d</sup>P de heterogeneidad (término de interacción entre el estado menopáusico y la frecuencia de los turnos nocturnos): 0,006.

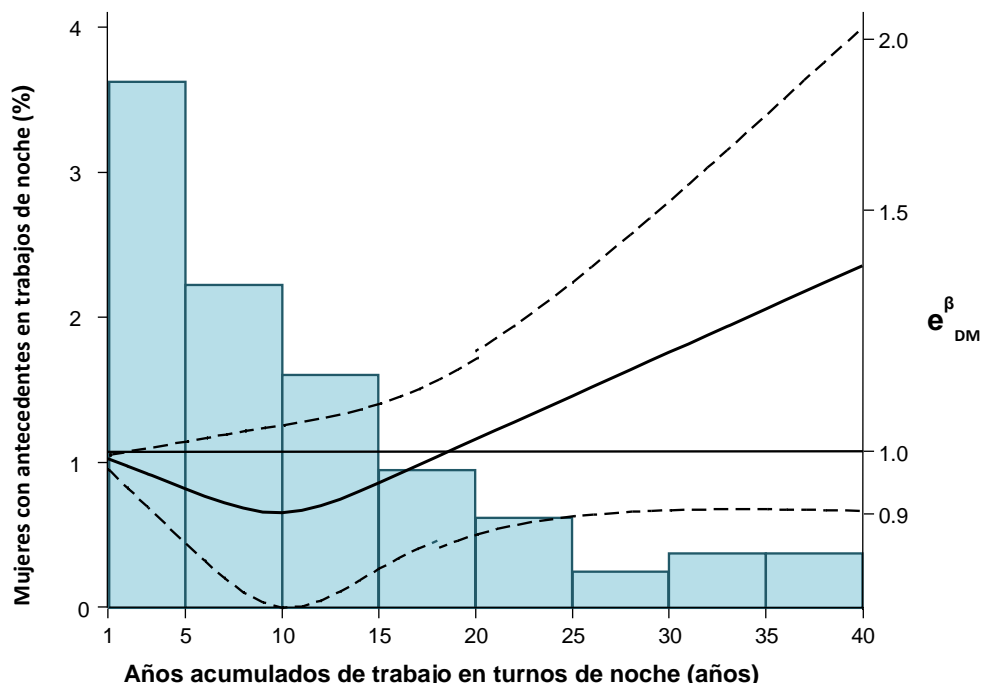


En éste análisis se observó una relación inversa entre la densidad mamográfica y el tiempo transcurrido desde que finalizó el último trabajo en turnos nocturnos ( $e^{\beta}_{\text{tendencia-5 años}}$ :1,04; IC-95%: 1,00-1,09), especialmente en las mujeres pre-menopáusicas ( $e^{\beta}_{\text{tendencia-5 años}}$ : 1,13; IC-95%: 1,03-1,23).

La densidad mamográfica fue mayor en las mujeres pre-menopáusicas que trabajan en turnos de noche en el momento de la entrevista o que lo habían dejado hace menos de un año (34,0 %) y fue más alta en aquellas que habían dejado de trabajar en estos turnos desde hacía más de 15 años (19,8%). La asociación de la frecuencia de los turnos nocturnos y la densidad mamográfica fue nuevamente diferente en las mujeres pre-menopáusicas y post-menopáusicas (valor p de interacción: 0,006). En las mujeres post-menopáusicas, la densidad resultó ser mayor en aquellas que realizaban dos o menos turnos por semana (DM: 19,8%) en comparación con las que realizaban de 5 a 7 turnos por semana (DM: 10,6%) ( $e^{\beta}$ : 1,83; IC-95%: 1,32-2,52). El momento del primer parto en relación al inicio del trabajo en turnos nocturnos no se asoció con la densidad mamográfica.

Por último, en la figura 10 se presenta el análisis dosis-respuesta de la exposición acumulada a turnos nocturnos y el porcentaje de la densidad mamográfica. En la figura se observa que a partir de los 15 a 20 años de exposición acumulada hay una mayor densidad mamográfica, lo que sugiere la existencia de un umbral de exposición, aunque el test de linealidad no es estadísticamente significativo (p: 0,209).

Figura 13. Asociación dosis-respuesta entre exposición acumulada a turnos nocturnos y el porcentaje de la densidad mamográfica<sup>a</sup>.



<sup>a</sup>e<sup>β</sup> (IC-95%) estimados a partir de modelos de regresión log-lineal multivariante con nodos en 5, 10 y 15 años. La línea sólida representa el e<sup>β</sup> y las líneas discontinuas representan el IC-95%. Las barras representan la distribución de los años acumulados de trabajos en turnos nocturnos en las participantes.

## 5.2. Patrones y problemas del sueño

Más del 80% de las participantes afirmaron irse a dormir todos los días a la misma hora durante los últimos 10 años, demostrando un patrón regular del sueño. La hora promedio para irse a dormir fue las 11:52 pm y la duración media del sueño fue 6,8 horas al día (ds: 1,3 horas).

En la tabla 10 se presentan las características de las participantes por patrones de sueño y por frecuencia de siestas durante el día.

**Tabla 10. Características de las participantes por patrones de sueño y por frecuencia y duración de las siestas.**

	Patrones de sueño nocturnos								Siestas durante el día					
	Total	Patrón irregular <sup>a</sup>		Duración (horas)		Hora de dormir (hh:mm)		Una o más por semana		Siestas por semana		Duración diaria (min)		
		n	%	Media	ds <sup>b</sup> (min)	Media	ds <sup>b</sup> (min)					Media	ds <sup>b</sup> (min)	
Edad														
<55 años	767	144	18,8	6,9	67	23:53	57	384	50,1	4,6	2,3	35,4	25	
≥55 años	2.111	404	19,1	6,7	78	23:52	58	878	41,6	5,4	2,1	31,1	24	
Valor P			0,818		0,037		0,628		0,001		0,001		0,004	
Índice de masa corporal														
<25 kg/m <sup>2</sup>	760	129	17,0	6,8	68	23:53	54	330	43,4	4,9	2,2	31,3	21	
25-29,9 kg/m <sup>2</sup>	1.202	218	18,1	6,8	75	23:51	58	516	42,9	5,3	2,1	31,5	26	
≥30 kg/m <sup>2</sup>	916	201	21,9	6,8	82	23:52	62	416	45,4	5,2	2,2	34,4	25	
Valor P			0,022		0,511		0,834		0,501		0,012		0,123	
Comunidad Autónoma														
Galicia	336	63	18,8	6,8	77	23:59	58	108	32,1	5,2	2,2	31,4	24	
Cataluña	427	90	21,1	6,6	79	23:46	61	172	40,3	5,0	2,2	29,5	24	
Castilla-León	405	74	18,3	6,9	75	0:07	51	175	43,2	5,1	2,2	32,7	26	
Islas Baleares	467	94	20,1	6,8	72	23:47	63	202	43,3	5,3	2,2	31,3	24	
Navarra	475	88	18,5	6,9	73	23:45	56	229	48,2	5,1	2,2	35,2	23	
Aragón	378	66	17,5	6,7	75	23:56	57	181	47,9	5,6	1,9	28,8	22	
C. Valenciana	390	73	18,7	6,7	76	23:48	57	195	50,0	4,9	2,3	36,3	27	
Valor P			0,871		0,002		0,001		0,001		0,116		0,020	
Estatus menopáusico														
Pre-menopáusica	275	50	18,2	6,9	67	23:53	54	138	50,2	4,6	2,3	35,5	24	
Post-menopáusica	2.603	498	19,1	6,8	76	23:52	59	1.124	43,2	5,2	2,2	32,0	24	
Valor P			0,698		0,198		0,690		0,026		0,003		0,116	
Número de hijos														
Nulípara	242	49	20,2	6,9	70	23:48	53	118	48,8	5,1	2,4	35,6	23	
1 hijo o más	2.636	499	18,9	6,8	76	23:52	59	1.144	43,4	5,2	2,2	32,1	25	
Valor P			0,621		0,397		0,206		0,108		0,92		0,132	
Historia familiar de cáncer de mama														
No	2.320	444	19,1	6,8	76	23:53	58	1.015	43,8	5,2	2,2	33,0	25	
Familiar en 1 <sup>er</sup> grado	264	44	16,7	6,8	72	23:51	57	125	47,4	5,4	2,0	31,0	22	
Familiar en 2 <sup>do</sup> grado	294	60	20,4	6,9	75	23:49	61	122	41,5	4,9	2,2	28,7	22	
Valor P			0,503		0,373		0,609		0,371		0,174		0,132	
Tabaquismo														
No fumador	1.746	304	17,4	6,8	79	23:55	55	710	40,7	5,4	2,1	29,7	23	
Fumador/ex-fumador	1.132	244	21,6	6,9	70	23:59	62	552	47,8	4,8	2,3	35,8	25	
Valor P			0,005		0,082		0,001		0,001		0,001		0,001	
Consumo de alcohol														
No bebedor	1.350	278	20,6	6,8	78	23:49	60	550	40,7	5,4	2,0	32,9	24	
<10 gramos/día	1.051	187	17,8	6,8	73	23:55	57	486	46,2	4,9	2,3	31,8	24	
≥10 gramos/día	477	83	17,4	6,8	73	23:54	55	226	47,4	5,0	2,3	32,5	24	
Valor P			0,140		0,907		0,013		0,006		0,001		0,742	
Actividad física														
Baja	2.107	418	19,8	6,8	77	23:53	59	915	43,4	5,1	2,2	32,6	25	
Moderada / alta	771	130	16,9	6,9	70	23:51	55	347	45,0	5,2	2,2	31,7	24	
Valor P			0,073		0,087		0,425		0,449		0,594		0,564	

	Patrones de sueño nocturnos								Siestas durante el día					
	Total	Patrón irregular <sup>a</sup>		Duración (horas)		Hora de dormir (hh:mm)		Una o más por semana		Siestas por semana		Duración diaria (min)		
		n	n	%	Media	ds <sup>b</sup> (min)	Media	ds <sup>b</sup> (min)	n	%	Media	ds <sup>b</sup>	Media	ds <sup>b</sup> (min)
<b>Ingesta calórica diaria<sup>c</sup></b>														
<1.874 cal/día	1.433	263	18,4	6,8	77	23:49	60	582	40,6	5,2	2,2	32,7	25	
≥1.874 cal/día	1.443	285	19,8	6,8	74	23:55	57	680	47,1	5,1	2,2	32,2	24	
Valor P			0,340		0,447		0,013			0,001		0,716		0,710
<b>Terapia hormonal sustitutiva</b>														
No	2.183	423	19,4	6,8	76	23:52	57	945	43,3	5,2	2,2	31,8	24	
Uso previo o actual	695	125	18,0	6,8	74	23:52	60	317	45,6	5,2	2,1	34,2	27	
Valor P			0,434		0,764		0,957			0,283		0,805		0,137
<b>Trabajo en turnos nocturnos</b>														
No	2.609	459	17,6	6,8	75	23:52	58	1.114	42,7	5,3	2,1	31,2	23	
≤15 años	220	71	32,3	6,7	72	23:49	67	115	52,3	4,4	2,3	38,7	29	
> 15 años	49	18	36,7	6,8	81	23:51	43	33	67,4	4,5	2,2	52,3	34	
Valor P			0,001		0,348		0,668			0,001		0,001		0,001

<sup>a</sup>Se define patrón irregular como no ir a dormir a la misma hora durante los últimos 10 años. <sup>b</sup>Desviación estándar. <sup>c</sup>La ingesta calórica media de las participantes fue 1.874 calorías. Los valores P corresponden a la comparación con el test Chi-cuadrado de la distribución de cada variable en las mujeres expuestas o no a las diferentes características de los patrones de sueño y siestas.

Las mujeres con un patrón de sueño irregular tenían mayor prevalencia de obesidad (valor-p: 0,022), de consumo de tabaco (valor-p: 0,005) y de antecedentes de trabajo en turnos de noche (valor-p: 0,001) que aquellas con horarios de sueño regulares. El número promedio de horas de sueño fue más alto en las mujeres menores de 55 años (6,9 horas vs 6,7 horas; valor-p: 0,037). Por Comunidad Autónoma, las mujeres residentes en Cataluña declararon menor duración promedio de sueño (6,6 horas), mientras que en Castilla y León (6,9 horas) y en Navarra (6,9 horas) las mujeres presentaron los promedios más altos (valor-p: 0,002).

A excepción de Castilla y León, en todas las Comunidades Autónomas las participantes declararon, en promedio, irse a dormir antes de la media noche. Las mujeres que no fumaban, no consumían alcohol y que tenían una ingesta calórica menor a la media (<1.874 cal/día) solían irse a dormir más pronto que el resto (Valor-p: 0,001, 0,013, 0,013; respectivamente).

La prevalencia de siestas regulares (al menos una vez por semana) fue de 43,8%, y la mitad de las mujeres que hacían siesta regularmente afirmaron dormir siestas todos los días de la semana (657 mujeres). La mayor frecuencia de siestas se presentó entre las mujeres menores de 55 años (valor-p: 0,001) fumadoras o ex-fumadoras (valor-p: 0,001) que consumían alcohol (valor-p: 0,006) y en las participantes con ingesta calórica diaria superior a la media (valor-p: 0,001) o con antecedentes de trabajo en turnos nocturnos (valor-p: 0,001). La prevalencia de las siestas varió por regiones. La Comunidad Autónoma con mayor prevalencia fue la Comunidad Valenciana, con un 50,0% y la menor prevalencia se presentó en Galicia, con un 32,1%.

Las características de las participantes en relación a los problemas del sueño se presentan en la tabla 11.

**Tabla 11. Características de las participantes en relación a los problemas del sueño.**

	Total	Prevalencia de problemas del sueño							
		Cualquier tipo de problema		Tipo de problema					
				Dificultad para conciliar el sueño		Múltiples despertares (desvelarse)		Otros	
	n	n	%	n	%	N	%	n	%
<b>Edad</b>									
<55 años	767	320	41,7	229	29,9	258	33,6	34	4,4
≥55 años	2.111	990	46,9	764	36,2	808	38,3	95	4,5
Valor p			0,014		0,002		0,023		0,938
<b>Índice de masa corporal</b>									
<25 kg/m <sup>2</sup>	760	367	48,3	264	34,7	306	40,3	32	4,2
25-29,9 kg/m <sup>2</sup>	1.202	548	45,6	419	34,9	442	36,7	51	4,2
≥30 kg/m <sup>2</sup>	916	395	43,1	310	33,8	318	34,7	46	5,0
Valor p			0,107		0,877		0,063		0,633
<b>Comunidad Autónoma</b>									
Galicia	336	151	44,9	106	31,5	121	36	10	3,0
Cataluña	427	207	48,5	159	37,2	171	40	25	5,9
Castilla-León	405	168	41,5	128	31,6	147	36,3	6	1,5
Islas Baleares	467	212	45,4	164	35,1	175	37,5	37	7,9
Navarra	475	200	42,1	153	32,2	151	31,8	12	2,5
Aragón	378	173	45,8	136	36,0	143	37,8	14	3,7
C. Valencia	390	199	51,0	147	37,7	158	40,5	25	6,4

	Prevalencia de problemas del sueño								
	Total	Tipo de problema							
		Cualquier tipo de problema		Dificultad para conciliar el sueño		Múltiples despertares (desvelarse)		Otros	
				n	%	N	%	n	%
Valor p			0,082		0,276		0,139		0,001
<b>Estatus menopáusico</b>									
Pre-menopáusica	275	94	34,2	71	25,8	73	26,5	10	3,6
Post-menopáusica	2.603	1.216	46,7	922	35,4	993	38,1	119	4,6
Valor p			0,001		0,001		0,001		0,476
<b>Número de hijos</b>									
Nulípara	242	107	44,2	83	34,3	85	35,1	10	4,1
1 hijo o más	2.636	1.203	45,6	910	34,5	981	37,2	119	4,5
Valor p			0,671		0,944		0,519		0,783
<b>Historia familiar de cáncer de mama</b>									
No	2.320	1.058	45,6	810	34,9	856	36,9	104	4,5
Familiar en 1er grado	264	120	45,5	85	32,2	102	38,6	12	4,5
Familiar en 2do grado	294	132	44,9	98	33,3	108	36,7	13	4,4
Valor p			0,974		0,615		0,852		0,998
<b>Tabaquismo</b>									
No fumador	1.746	784	44,9	601	34,4	656	37,6	70	4,0
Fumador o ex-fumador	1.132	526	46,5	392	34,6	410	36,2	59	5,2
Valor p			0,411		0,909		0,463		0,128
<b>Consumo de alcohol</b>									
No bebedor	1.350	627	46,4	495	36,7	511	37,9	63	4,7
<10 gramos/día	1.051	470	44,7	350	33,3	374	35,6	46	4,4
≥10 gramos/día	477	213	44,7	148	31,0	181	37,9	20	4,2
Valor p			0,644		0,049		0,472		0,892
<b>Actividad física</b>									
Baja	2.107	941	44,7	729	34,6	772	36,6	94	4,5
Moderada / alta	771	369	47,9	264	34,2	294	38,1	35	4,5
Valor p			0,127		0,858		0,463		0,928
<b>Ingesta calórica diaria<sup>a</sup></b>									
<1.874 cal/día	1.433	651	45,4	508	35,4	529	36,9	60	4,2
≥1.874 cal/día	1.443	659	45,6	485	33,6	537	37,2	69	4,8
Valor p			0,897		0,300		0,868		0,441
<b>Terapia hormonal sustitutiva</b>									
No	2.183	939	43,0	712	32,6	759	34,8	97	4,4
Uso previo o actual	695	371	53,4	281	40,4	307	44,2	32	4,6
Valor p			0,001		0,001		0,001		0,858
<b>Trabajo en turnos nocturnos</b>									
No	2.609	1173	45,0	890	34,1	949	36,4	111	4,3
≤15 años	220	111	50,5	79	35,9	97	44,1	14	6,4
> 15 años	49	26	53,1	24	49,0	20	40,8	4	8,2
Valor p			0,164		0,086		0,064		0,158

<sup>a</sup>La ingesta calórica media de las participantes fue de 1874 calorías. Los valores P corresponde a la comparación mediante el test Chi-cuadrado de la distribución de cada variable en las mujeres expuestas o no a problemas de sueño.

Cerca de la mitad de las participantes declararon haber tenido problemas de sueño (45,5%) durante al menos un año. Los problemas del sueño fueron más frecuentes en

las mujeres mayores de 55 años (valor-p: 0,014) y en aquellas que habían usado terapia hormonal sustitutiva (valor-p: 0,001).

Las mujeres con problemas de sueño dormían durante un menor número de horas (6,4 horas vs. 7,2 horas; valor-p: 0,001) que las mujeres sin este tipo de problemas. Un 9,3% de las mujeres con problemas de sueño habían trabajado en turnos nocturnos (n: 269 mujeres) y un 18,2% de ellas (n: 49 mujeres) lo habían hecho durante más de 15 años. El antecedente de trabajo en turnos nocturnos no fue significativamente mayor en las mujeres con problemas de sueño en comparación con el resto de las participantes (valor-p: 0,164). Menos del 1% de las mujeres declararon tener apnea obstructiva del sueño (n: 23 mujeres) o síndrome de piernas inquietas (n: 6 mujeres).

El análisis de las características relacionadas con el sueño y la densidad mamográfica se presenta en la tabla 12. En general, los patrones del sueño no se asociaron con la densidad mamográfica. Tener un horario regular de sueño ( $e^{\beta}$ : 0,95; IC-95%: 0,88-1,03), la duración del sueño ( $e^{\beta}_{\text{tendencia/hora}}$ : 1,01; IC-95%: 0,98-1,03) y la hora habitual de irse a dormir ( $e^{\beta}$ : 1,01; IC-95%: 0,97-1,06), no se asociaron a la densidad mamográfica. Sin embargo, cabe destacar que las mujeres pre-menopáusicas con horario de sueño irregular resultaron tener menor densidad mamográfica ( $e^{\beta}$ : 0,79; IC-95%: 0,62-1,00), siendo este resultado casi estadísticamente significativa (valor-p: 0,055).

**Tabla 122. Asociación entre las características del sueño, sus problemas y la densidad mamográfica.**

	Total (n: 2.878)					Pre-menopáusicas (n: 348)					Post-menopáusicas (n: 2.530)				
	n	%DM <sup>a</sup>	e <sup>b</sup>	IC-95%	P	n	%DM <sup>a</sup>	e <sup>b</sup>	IC-95%	P	n	%DM <sup>a</sup>	e <sup>b</sup>	IC-95%	P
<b>Patrones de sueño nocturno</b>															
<b>Horario de sueño regular<sup>b</sup></b>															
Si	2328	12,3	1,00			225	18,9	1,00			2103	11,7	1,00		
No	548	13,5	0,95	0,88 - 1,03	0,197	50	22,8	0,79	0,62 - 1,00	0,055	498	11,8	0,97	0,89 - 1,05	0,410
<b>Horas de sueño promedio<sup>c</sup></b>															
< 7 horas/día	1144	12,8	0,97	0,91 - 1,04	0,384	98	19,8	0,88	0,72 - 1,06	0,183	1046	12,2	0,98	0,92 - 1,05	0,537
7-8 horas/día	1475	13,9	1,00			158	23,6	1,00			1317	13,0	1,00		
> 8 horas/día	241	12,1	0,98	0,88 - 1,10	0,744	19	21,7	1,10	0,77 - 1,59	0,598	222	11,5	0,97	0,86 - 1,09	0,627
Tendencia (por horas/día)	2860		1,01	0,98 - 1,03	0,603	275		1,05	0,97 - 1,14	0,247	2603		1,00	0,98 - 1,03	0,791
<b>Hora de dormir habitual<sup>d</sup></b>															
10 pm o antes	339	11,6	0,93	0,85 - 1,03	0,155	22	27,7	1,08	0,77 - 1,53	0,650	317	10,9	0,93	0,84 - 1,02	0,124
Después de las 10 pm y antes de la 1 am	2102	13,7	1,00			214	21,5	1,00			1888	13,0	1,00		
1 am o después	431	12,9	1,05	0,96 - 1,14	0,255	39	22,0	1,04	0,79 - 1,36	0,779	392	12,2	1,05	0,96 - 1,15	0,309
Tendencia (por categorías)	2872		1,01	0,97 - 1,06	0,534	275		1,02	0,90 - 1,17	0,712	2597		1,01	0,97 - 1,05	0,638
<b>Siestas durante el día</b>															
<b>Frecuencia de las siestas</b>															
Sin siesta	1616	13,2	1,00			137	21,1	1,00			1479	12,6	1,00		
1-3 días/semana	391	14,9	1,05	0,96 - 1,15	0,321	55	22,8	1,01	0,79 - 1,29	0,941	336	13,8	1,05	0,95 - 1,16	0,369
4-5 días/semana	171	13,5	1,01	0,88 - 1,14	0,934	20	25,3	0,98	0,68 - 1,41	0,923	151	12,4	1,00	0,87 - 1,15	0,968
6-7 días/semana	700	12,7	1,02	0,95 - 1,10	0,605	63	22,5	0,99	0,79 - 1,25	0,929	637	12,0	1,02	0,95 - 1,11	0,548
Tendencia (por días)	2878		1,00	0,99 - 1,01	0,561	275		1,00	0,97 - 1,03	0,881	2603		1,00	0,99 - 1,01	0,516
<b>Duración media de las siestas</b>															
Sin siesta	1616	13,2	1,00			137	21,1	1,00			1479	12,6	1,00		
< 30 min	605	13,1	0,99	0,92 - 1,07	0,828	57	26,1	1,09	0,85 - 1,38	0,500	548	12,2	0,98	0,90 - 1,06	0,614
30-60 min	588	13,9	1,06	0,98 - 1,15	0,118	74	20,8	0,92	0,74 - 1,15	0,454	514	13,0	1,09	1,00 - 1,18	0,053
> 60 mi	69	13,1	1,03	0,84 - 1,25	0,806	7	23,7	1,11	0,62 - 1,99	0,734	62	12,2	1,01	0,82 - 1,25	0,910
Tendencia (por 30 min)	2878		1,02	0,99 - 1,06	0,200	275		0,98	0,89 - 1,08	0,679	2603		1,03	0,99 - 1,07	0,149
<b>Tiempo de siesta acumulado</b>															
Sin siesta	1616	13,2	1,00			137	21,1	1,00			1479	12,6	1,00		
< 120 min/semana	631	13,5	0,99	0,92 - 1,07	0,863	63	25,5	1,06	0,83 - 1,33	0,653	568	12,6	0,98	0,91 - 1,07	0,700
120-240 min/semana	400	13,5	1,12	1,03 - 1,23	0,011	49	22,7	0,99	0,77 - 1,28	0,952	351	12,7	1,14	1,04 - 1,26	0,008
> 240 min/semana	231	13,1	0,96	0,85 - 1,07	0,446	26	18,3	0,88	0,63 - 1,22	0,439	205	12,5	0,97	0,86 - 1,10	0,621
Tendencia( por 120 min/semana)	2878		1,01	0,98 - 1,04	0,419	275		0,97	0,89 - 1,07	0,579	2603		1,02	0,98 - 1,05	0,307



	Total (n: 2.878)					Pre-menopáusicas (n: 348)					Post-menopáusicas (n: 2.530)				
	n	%DM <sup>a</sup>	e <sup>b</sup>	IC-95%	P	n	%DM <sup>a</sup>	e <sup>b</sup>	IC-95%	P	n	%DM <sup>a</sup>	e <sup>b</sup>	IC-95%	P
<b>Problemas de sueño</b>															
<b>Problemas de sueño (&gt;1 año)</b>															
No	1568	13,1	1,00			181	22,6	1,00			1387	12,2	1,00		
Si	1310	13,5	1,04	0,98 - 1,10	0,228	94	21,0	0,90	0,75 - 1,09	0,296	1216	13,1	1,05	0,98 - 1,12	0,144
Problemas del sueño actuales	1005	13,2	1,02	0,96 - 1,09	0,509	71	21,0	0,90	0,73 - 1,11	0,314	934	12,7	1,03	0,96 - 1,10	0,381
Previos problemas del sueño	305	14,9	1,09	0,99 - 1,21	0,090	23	21,0	0,92	0,66 - 1,29	0,629	282	14,4	1,11	1,00 - 1,23	0,056
<b>Años con problemas del sueño<sup>e</sup></b>															
Sin problemas	1568	13,1	1,00			181	22,6	1,00			1387	12,2	1,00		
< 5 años	528	14,8	1,07	0,99 - 1,16	0,092	52	22,0	0,95	0,75 - 1,20	0,664	476	14,1	1,08	1,00 - 1,18	0,064
5-10 años	368	12,6	1,00	0,91 - 1,09	0,933	26	21,8	0,91	0,67 - 1,24	0,552	342	12,1	1,00	0,91 - 1,11	0,948
>10 años	372	12,9	1,03	0,94 - 1,13	0,562	13	14,8	0,64	0,41 - 0,99	0,046	359	12,8	1,05	0,95 - 1,15	0,351
Tendencia (por 5 años)	2836		1,00	0,98 - 1,02	0,881	272		0,92	0,84 - 1,01	0,068	2564		1,00	0,98 - 1,02	0,933
<b>Edad de inicio de los problemas del sueño<sup>f</sup></b>															
Sin problemas	1568	13,1	1,00			181	22,6	1,00			1387	12,2	1,00		
<46 años	383	15,1	1,02	0,94 - 1,12	0,600	51	19,2	0,87	0,68 - 1,11	0,262	332	14,5	1,04	0,94 - 1,15	0,414
46-55 años	642	13,9	1,05	0,97 - 1,13	0,235	40	22,8	0,91	0,70 - 1,19	0,511	602	13,5	1,06	0,98 - 1,15	0,161
>55 años	251	10,7	1,04	0,93 - 1,16	0,534	0	-	-	-	-	251	10,8	1,04	0,93 - 1,17	0,470
Tendencia (por 5 años)	2844		1,00	1,00 - 1,01	0,139	272		0,99	0,97 - 1,01	0,269	2572		1,01	1,00 - 1,01	0,084
<b>Tipo de problemas de sueño<sup>g</sup></b>															
Sin problemas	1568	13,3	1,00			181	22,4	1,00			1387	12,5	1,00		
Dificultad para conciliar el sueño	993	13,2	1,03	0,95 - 1,11	0,544	71	21,0	1,02	0,78 - 1,33	0,897	922	12,8	1,03	0,94 - 1,12	0,540
Múltiples despertares (desvelarse)	1066	13,5	1,01	0,93 - 1,09	0,829	73	20,2	0,87	0,67 - 1,12	0,282	993	13,1	1,02	0,94 - 1,11	0,666
Otros <sup>h</sup>	129	14,3	1,10	0,95 - 1,28	0,184	10	22,1	1,07	0,66 - 1,76	0,778	119	13,8	1,11	0,95 - 1,29	0,191
<b>Cambios frecuentes en la hora de ir a la cama durante más de 1 año</b>															
No	2620	13,1	1,00			243	21,7	1,00			2377	12,4	1,00		
Si	258	15,3	1,07	0,96 - 1,20	0,208	32	24,7	1,00	0,73 - 1,37	0,986	226	14,3	1,07	0,96 - 1,21	0,231
<b>Uso de medicación para el sueño</b>															
No	2118	13,4	1,00			222	21,8	1,00			1896	12,7	1,00		
Si	760	13,0	0,99	0,92 - 1,06	0,746	53	23,0	0,91	0,72 - 1,14	0,411	707	12,4	0,99	0,92 - 1,06	0,791

Modelos log-lineales ajustados por: edad, IMC, paridad, THS, antecedentes de familiares de cáncer de mama, actividad física, tabaquismo, consume de alcohol, ingesta calórica, tipo de mamografía, radióloga, antecedente de trabajo en turnos nocturnos, estatus menopáusico (solo para todas las participantes), y centro de cribado incluido como término de efectos aleatorios. La interacción con el estatus menopáusico no fue estadísticamente significativa en ninguno de los casos (valor-p >0,05).<sup>a</sup>Media geométrica ajustada, derivada de los modelos multivariante log-lineal. <sup>b</sup>Dos de las participantes no declararon el horario habitual del sueño. <sup>c</sup>18 participantes no reportaron la duración del sueño. <sup>d</sup>6 participantes no declararon la hora de dormir. <sup>e</sup>42 mujeres no declararon el número de años con trastornos del sueño. <sup>f</sup>34 mujeres no declararon la edad de inicio de los problemas del sueño. <sup>g</sup>Categorías no excluyentes. <sup>h</sup>Incluye apnea obstructiva del sueño y síndrome de piernas inquietas.

Dormir siestas durante el día no se asoció a la densidad mamográfica. Ni en el análisis por frecuencia semanal, duración o con la combinación de las dos variables. La presencia de problemas de sueño tampoco se asoció a la densidad mamográfica, ni de forma general ( $e^{\beta}$ : 1,04; IC-95%: 0,98-1,10), ni en el análisis detallado por edad al inicio de los problemas ( $e^{\beta}_{\text{tendencia/5-años}}$ : 1,00; IC-95%: 1,00-1,01) o por tiempo acumulado con los problemas del sueño ( $e^{\beta}_{\text{tendencia/5-años}}$ : 1,00; IC-95%: 0,98-1,02). Solo las mujeres con problemas de sueño durante más de 10 años, sorprendentemente, presentaron menor densidad mamográfica que aquellas sin problemas de sueño ( $e^{\beta}$ : 0,64; IC-95%: 0,41-0,99), pero cabe destacar que esta categoría solo incluyó a 13 mujeres. Ninguno de los tipos específicos de problemas de sueño (dificultad para conciliar el sueño, mantenerlo -desvelarse- u otros) se asociaron a la densidad mamográfica.

Los cambios en la hora de dormir durante 1 año más, no se relacionaron con la densidad mamográfica. Sin embargo, las mujeres en las que estos cambios fueron debidos a ansiedad o depresión mostraron un porcentaje de densidad mamográfica superior que aquellas sin cambios en la hora de ir a dormir ( $e^{\beta}$ : 1,53; IC-95%: 1,04-2,26), especialmente entre las mujeres post-menopáusicas ( $e^{\beta}$ : 1,71; IC-95%: 1,11-2,64).

Por último, el uso de la medicación para ir a dormir no se asoció a la densidad mamográfica ( $e^{\beta}$ : 0,99; IC-95%: 0,92-1,06) y el trabajo en turnos nocturnos no modificó la asociación de la densidad con la duración del sueño (Valor-p de interacción: 0,260), las siestas (Valor-p de interacción: 0,483) o los problemas de sueño (Valor-p de interacción: 0,874). Los modelos de regresión multivariante se repitieron incluyendo la

apnea obstructiva del sueño y el síndrome de piernas inquietas como variables de ajuste, obteniendo resultados muy similares.

### **5.3. Enfermedades tiroideas**

---

La prevalencia de la enfermedad tiroidea fue de 13,9% (401 mujeres). La patología tiroidea más frecuente fue el hipotiroidismo (n: 275), seguido por el hipertiroidismo (n: 44), los nódulos tiroideos (n: 110), el bocio (n: 62), el cáncer de tiroides (n: 7) y la tiroiditis de Hashimoto (n: 6). Los tipos de patología tiroidea no fueron excluyentes entre sí. De las 62 mujeres con bocio, 30 mujeres afirmaron tener concomitantemente hipotiroidismo, 9 de ellas presentaban hipertiroidismo, una de ellas sufría de tiroiditis de Hashimoto y una participante era una diagnosticada con cáncer de tiroides. Adicionalmente, tres de las mujeres con tiroiditis de Hashimoto también declararon sufrir de hipotiroidismo.

Las características sociodemográficas y de estilos de vida de las participantes por enfermedad tiroidea se presentan en la tabla 13. Las participantes con cualquier tipo enfermedad tiroidea (valor-p: 0,001) y en particular aquellas con hipotiroidismo (valor-p: 0,001) o bocio (valor p: 0,055) fueron de mayor edad que las mujeres sin enfermedad tiroidea. Como era de esperar, la prevalencia de obesidad fue más alta en las mujeres con hipotiroidismo (12,1%) y más baja en las mujeres con hipertiroidismo (0,9%).

**Tabla 13. Características de las participantes con/sin enfermedades tiroideas.**

	Total (n: 2.883)	Enfermedad tiroidea (n: 401)			Enfermedades tiroideas funcionales						Bocio (n: 62)			Nódulo tiroideo (n: 110)			Tiroiditis de Hashimoto (n: 6)			Cáncer de tiroides (n: 7)		
	n	n	%	P <sup>a</sup>	n	%	P <sup>a</sup>	n	%	P <sup>a</sup>	n	%	P <sup>a</sup>	n	%	P <sup>a</sup>	n	%	P <sup>a</sup>	n	%	P <sup>a</sup>
<b>Edad</b>																						
<55 años	769	90	11,7		54	7,0		14	1,8		12	1,6		26	3,4		1	0,1		1	0,1	
55-60 años	959	116	12,1		79	8,2		15	1,6		16	1,7		30	3,1		3	0,3		1	0,1	
>60 años	1.155	195	16,9	0,001	142	12,3	0,001	15	1,3	0,654	34	2,9	0,055	54	4,7	0,138	2	0,2	0,670	5	0,4	0,236
<b>Índice de masa corporal</b>																						
<25 kg/m <sup>2</sup>	535	70	13,1		41	7,7		16	3,0		13	2,4		18	3,4		0			0		
25-29,9 kg/m <sup>2</sup>	1.219	153	12,6		97	8,0		18	1,5		26	2,1		47	3,9		3	0,2		5	0,4	
≥30 kg/m <sup>2</sup>	1.129	178	15,8	0,066	137	12,1	0,001	10	0,9	0,005	23	2,0	0,874	45	4,0	0,822	3	0,3	0,501	2	0,2	0,233
<b>Comunidad Autónoma</b>																						
Galicia	337	49	14,5		38	11,3		2	0,6		6	1,8		14	4,2		1	0,3		1	0,3	
Cataluña	428	64	15,0		46	10,7		4	0,9		9	2,1		8	1,9		1	0,2		1	0,2	
Castilla-León	405	60	14,8		40	9,9		6	1,5		8	2,0		21	5,2		2	0,5		1	0,2	
Islas Baleares	467	52	11,1		39	8,4		7	1,5		8	1,7		7	1,5		2	0,4		3	0,6	
Navarra	475	69	14,5		39	8,2		17	3,6		16	3,4		17	3,6		0			0		
Aragón	379	56	14,8		39	10,3		6	1,6		8	2,1		24	6,3		0			1	0,3	
C. Valenciana	392	51	13,0	0,618	34	8,7	0,639	2	0,5	0,004	7	1,8	0,635	19	4,8	0,002	0		0,491	0		0,514
<b>Estatus menopáusico</b>																						
Pre-menopáusicas	275	30	10,9		16	5,8		4	1,5		5	1,8		11	4,0		1	0,4		0		
Post-menopáusicas	2.608	371	14,2	0,131	259	9,9	0,027	40	1,5	0,919	57	2,2	0,690	99	3,8	0,867	5	0,2	0,552	7	0,3	0,390
<b>Número de hijos</b>																						
Nulípara	239	35	14,6		24	10,0		6	2,5		4	1,7		10	4,2		0			0		
1 hijo	428	59	13,8		40	9,3		10	2,3		10	2,3		15	3,5		2	0,5		0		
2 hijos	1.408	190	13,5		126	8,9		19	1,3		28	2,0		60	4,3		2	0,1		5	0,4	
≥3 hijos	808	117	14,5	0,911	85	10,5	0,669	9	1,1	0,202	20	2,5	0,823	25	3,1	0,550	2	0,2	0,524	2	0,2	0,502
<b>Antecedentes familiares de cáncer de mama</b>																						
No	2.324	339	14,6		232	10,0		37	1,6		51	2,2		93	4,0		5	0,2		6	0,3	
Si	559	62	11,1	0,032	43	7,7	0,098	7	1,3	0,556	11	2,0	0,740	17	3,0	0,287	1	0,2	0,866	1	0,2	0,732
<b>Uso de terapia hormonal sustitutiva</b>																						
No/uso previo	2.823	391	13,9		268	9,5		43	1,5		60	2,1		108	3,8		6	0,2		7	0,2	
Uso actual	60	10	16,7	0,533	7	11,7	0,571	1	1,7	0,929	2	3,3	0,523	2	3,3	0,844	0	0,0	0,721	0		0,699

	Total (n: 2.883)	Enfermedad tiroidea (n: 401)			Enfermedades tiroideas funcionales						Bocio (n: 62)			Nódulo tiroideo (n: 110)			Tiroiditis de Hashimoto (n: 6)			Cáncer de tiroides (n: 7)		
	n	n	%	P <sup>a</sup>	n	%	P <sup>a</sup>	n	%	P <sup>a</sup>	n	%	P <sup>a</sup>	n	%	P <sup>a</sup>	n	%	P <sup>a</sup>	n	%	P <sup>a</sup>
<b>Tabaquismo</b>																						
Nunca	2.312	326	14,1		229	9,9		28	1,2		49	2,1		88	3,8		5	0,2		6	0,3	
Fumador/exfumador	571	75	13,1	0,550	46	8,1	0,178	16	2,8	0,005	13	2,3	0,816	22	3,9	0,958	1	0,2	0,847	1	0,2	0,714
<b>Consumo de alcohol</b>																						
No	1.351	197	14,6		137	10,1		14	1,0		32	2,4		62	4,6		2	0,1		5	0,4	
Cualquier consumo	1.532	204	13,3	0,327	138	9,0	0,301	30	2,0	0,044	30	2,0	0,448	48	3,1	0,042	4	0,3	0,506	2	0,1	0,192
<b>Ingesta calórica diaria<sup>b</sup></b>																						
<1.920 cal/día	1.552	222	14,3		153	9,9		26	1,7		36	2,3		53	3,4		3	0,2		3	0,2	
≥1.920 cal/día	1.331	179	13,5	0,508	122	9,2	0,528	18	1,4	0,481	26	2,0	0,499	57	4,3	0,225	3	0,2	0,850	4	0,3	0,560
<b>Actividad física</b>																						
Baja	2.015	281	13,9		190	9,4		29	1,4		41	2,0		77	3,8		3	0,2		4	0,2	
Moderada/alta	686	120	13,8	0,932	85	9,8	0,761	15	1,7	0,562	21	2,4	0,514	33	3,8	0,980	3	0,4	0,288	3	0,4	0,462
<b>Ingesta diaria de yodo según recomendaciones de la OMS</b>																						
<150 µg/día	1.075	156	14,5		103	9,6		19	1,8		27	2,5		42	3,9		3	0,3		0		
≥150 µg/día	1.808	245	13,6	0,471	172	9,5	0,952	25	1,4	0,415	35	1,9	0,303	68	3,8	0,843	3	0,2	0,519	7	0,4	0,041
<b>Tratamiento farmacológico para patología tiroidea funcional actual</b>																						
No	2.625	143	5,4		23	0,9		38	1,4		33	1,3		54	2,1		3	0,1		0	0,0	
Si	258	258	100,0		252	97,7		6	2,3		29	11,2		56	21,7		3	1,2		7	2,7	

<sup>a</sup>Comparación entre las mujeres con y sin enfermedad tiroidea con el test del Chi-cuadrado, las categorías de las enfermedades tiroideas no son excluyentes (por ejemplo: 30 mujeres con bocio también tienen tiroidismo). <sup>b</sup>El valor de referencia (1.920 cal/día) corresponde al valor medio de todas las participantes

La prevalencia de las enfermedades tiroideas fue similar en todas las Comunidades Autónomas analizadas, aunque la proporción de hipertiroidismo fue ligeramente mayor en Navarra y la prevalencia de nódulos tiroideos fue más alta en Aragón. La mayoría de las mujeres tuvieron un consumo diario de yodo superior a los límites marcados como insuficientes por la OMS ( $<150 \mu\text{g}/\text{día}$ ) y 64,3% de las participantes con patología tiroidea estaban tratadas con fármacos. En el 95,7% de los casos el tratamiento farmacológico era levotiroxina y en el 3,5% eran tioamidas.

En la tabla 14 se presentan los resultados del análisis multivariante de la densidad mamográfica y de las enfermedades tiroideas. El antecedente de enfermedad tiroidea no se asoció con la densidad mamográfica ( $e^{\beta}$ : 1,03, IC-95%: 0,94-1,12), ni en las mujeres pre-menopáusicas ( $e^{\beta}$ : 1,11, IC-95%: 0,83-1,48), ni en las post-menopáusicas ( $e^{\beta}$ : 1,01, IC-95%: 0,92-1,11).

En cuanto a las enfermedades tiroideas funcionales, los resultados fueron similares. La densidad mamográfica no se asoció al hipertiroidismo ( $e^{\beta}$ : 1,05, IC-95%: 0,82-1,36), ni al hipotiroidismo ( $e^{\beta}$ : 1,02, IC-95%: 0,75-1,38). Los antecedentes de nódulo tiroideo ( $e^{\beta}$ : 1,01, IC-95%: 0,85-1,19) tampoco se relacionaron con la densidad mamográfica. En cuanto al bocio, se encontró menor porcentaje de densidad mamográfica en las mujeres con bocio (DM: 11,6%) en comparación con aquellas sin bocio (DM: 13,4%) ( $e^{\beta}$ : 0,79, IC-95%: 0,64-0,98), especialmente en las participantes post-menopáusicas (DM<sub>bocio</sub>: 9,6% vs. DM<sub>no-bocio</sub>: 12,7%;  $e^{\beta}$ : 0,76, IC-95%: 0,60-0,96). Las enfermedades tiroideas funcionales no modificaron la asociación entre la densidad mamográfica y el bocio (valor-p de interacción: 0,105).

**Tabla 134. Análisis multivariante de enfermedades tiroideas y densidad mamográfica, en conjunto y estratificado por estatus menopáusico.**

	Total ( n: 2.883)						Pre-menopáusicas (n: 275)						Post-menopáusicas (n: 2.608)					
	N	%DM <sup>a</sup>	<i>e</i> <sup>β</sup>	IC-95%		<i>P</i>	N	%DM <sup>a</sup>	<i>e</i> <sup>β</sup>	IC-95%		<i>P</i>	N	%DM <sup>a</sup>	<i>e</i> <sup>β</sup>	IC-95%		<i>P</i>
Enfermedad tiroidea <sup>b</sup>																		
No	2.482	13,3	1,00				245	21,8	1,00				2.237	12,6	1,00			
Si	401	13,6	1,03	0,94	1,12	0,568	30	24,2	1,11	0,83	1,48	0,478	371	12,7	1,01	0,92	1,11	0,789
Enfermedad tiroidea funcional <sup>c</sup>																		
Hipertiroidismo	44	14,0	1,05	0,82	1,36	0,685	4	24,5	1,10	0,47	2,57	0,824	40	13,0	1,04	0,79	1,35	0,790
Normal	2.564	13,3	1,00				255	22,2	1,00				2.309	12,5	1,00			
Hipotiroidismo	275	13,5	1,02	0,75	1,38	0,897	16	18,6	0,84	0,39	1,79	0,646	259	13,2	1,05	0,76	1,47	0,751
tendencia por categoría	2.883		0,98	0,82	1,17	0,808	275		0,87	0,50	1,49	0,610	2.608		1,00	0,83	1,20	0,994
Nódulo tiroideo <sup>c</sup>	110	13,4	1,01	0,85	1,19	0,946	11	32,4	1,49	0,87	2,55	0,142	99	12,3	0,97	0,81	1,17	0,777
Bocio <sup>c</sup>	62	10,6	0,79	0,64	0,98	0,032	5	31,5	1,44	0,70	2,97	0,322	57	9,6	0,76	0,60	0,96	0,019
Tiroiditis de Hashimoto <sup>c</sup>	6	25,8	1,94	1,00	3,77	0,050	1	-	-	-	-	-	5	25,7	2,04	0,98	4,24	0,057
Cáncer de tiroides <sup>c</sup>	7	13,7	1,03	0,56	1,92	0,919	0	-	-	-	-	-	7	13,1	1,04	0,56	1,94	0,901

<sup>a</sup>Media geométrica ajustada, derivada de los modelos multivariantes log-lineales. <sup>b</sup>Modelos log-lineales ajustados por: edad, IMC, paridad, THS, antecedentes de familiares de cáncer de mama, actividad física, tabaquismo, consumo de alcohol, ingesta calórica, tipo de mamografía, radióloga, consumo diario de yodo, tratamiento farmacológico actual para enfermedad tiroidea, estatus menopáusico (solo para todas las participantes) y centro de cribado incluido como término de efectos aleatorios. <sup>c</sup>Modelos ajustados por las variables listadas previamente y adicionalmente por enfermedades tiroideas específicas: hipertiroidismo, hipotiroidismo, nódulo tiroideo, bocio, tiroiditis de Hashimoto y cáncer de tiroides. Las categorías de las enfermedades tiroideas no son excluyentes, por ejemplo 30 mujeres con bocio también tenían hipotiroidismo.

Las mujeres que declararon presentar tiroiditis de Hashimoto resultaron tener mayor densidad (DM: 25,8%) que aquellas que no padecían de ésta enfermedad (DM: 13.3%) ( $e^{\beta}$ : 1,94, IC-95%: 1,00-3,77), aunque esta asociación está basada en un número pequeño de casos (6 mujeres).

Por último, el antecedente de cáncer de tiroides no se relacionó con la densidad mamográfica ( $e^{\beta}$ : 1,03, IC-95%: 0,56-1,92) y el estatus menopáusico no modificó la relación entre la densidad mamográfica y las enfermedades tiroideas analizadas (valor-p de interacción > 0,05).





## 6. DISCUSIÓN

---



Esta tesis doctoral complementa la evidencia existente sobre determinantes de la densidad mamográfica, aportando información de interés que puede ayudar a mejorar el entendimiento de la relación entre el cáncer de mama y la disrupción del ritmo circadiano, así como a plantear que, de existir relación entre los trastornos tiroideos y el cáncer de mama, es poco probable que sea consecuencia de cambios en la densidad mamaria.

## **6.1. Sobre la metodología: fortalezas y limitaciones**

---

### **6.1.1. Fortalezas**

La principal fortaleza de este trabajo reside en la originalidad de las hipótesis planteadas. A pesar de que la bibliografía sobre factores relacionados con la densidad mamográfica está creciendo de forma rápida, sólo se ha realizado un estudio anterior a éste que ha analizado la densidad mamográfica y el trabajo nocturno, mientras que, hasta el momento, nuestro trabajo ha sido el único que ha evaluado su relación con características y problemas del sueño o con patología tiroidea.

El presente estudio se ha realizado en el marco de los proyectos DDM-Spain/Var-DDM. Entre las fortalezas de estos proyectos cabe destacar la naturaleza cuasi poblacional de la muestra. Por una parte, las participantes fueron seleccionadas aleatoriamente entre la población de mujeres que acuden a los programas de cribado de cáncer de mama. En España, estos programas invitan a todas las mujeres residentes en cada región con una edad de entre 45-50 a 65 años, con independencia de su nacionalidad o estatus legal. Debemos destacar que las Comunidades Autónomas de

los centros seleccionados para este trabajo son las que cuentan con las más altas tasas de participación en la red de cribado de España (Tasa de participación: 63% a 88%) (27,28). Por otro lado, la participación de las mujeres a las que se contactó en este estudio fue también muy elevada en todos los centros de cribado (rango: 64,7–84,0%).

Al comparar las características de las mujeres de DDM-Spain/Var-DDM con las de la población nacional del mismo rango de edad, recogidas en la Encuesta Nacional de Salud del periodo 2011-2012, se observa que presentan características muy similares en cuanto a estilos de vida (por ejemplo, proporción de fumadoras, consumo de alcohol o uso de terapia hormonal sustitutiva) (266). La prevalencia de las variables de exposición de este trabajo, a saber, trabajo en turnos nocturnos, problemas de sueño y enfermedades tiroideas en la población de estudio, son también similares a las observadas por estudios previos epidemiológicos en mujeres españolas (113–115). Todos estos datos apoyan la validez externa de nuestros resultados.

Una ventaja adicional del diseño escogido en DDM-Spain/Var-DDM es que la implicación directa de los programas de cribado ha permitido utilizar para el proyecto las mismas imágenes mamográficas que se realizan en dichos programas, evitando exámenes radiológicos adicionales a las participantes. Así pues, se ha podido localizar para cada mujer la imagen de la ronda correspondiente a cada encuesta epidemiológica.

Otra de las fortalezas metodológicas de este trabajo es que, gracias a la digitalización de las imágenes y con la ayuda del programa DM-SCAN, disponemos de la estimación de la densidad mamográfica de forma continua, lo que permite explorar

con mayor exactitud las asociaciones (75). Por otra parte, el uso de modelos de regresión mixtos nos ha permitido controlar la variabilidad asociada a cada centro (como diferencias entre entrevistadores o en los tipos de mamografías) mediante la inclusión del centro de cribado como término de efectos aleatorios.

### **6.1.2. Limitaciones**

Nuestro trabajo tiene varias limitaciones. La primera es consecuencia del diseño transversal de este trabajo. La densidad es un rasgo dinámico, que cambia con la edad. El corte transversal nos permite estudiar múltiples exposiciones y asociaciones pero sólo con una medida puntual de la densidad mamográfica, y sin permitir establecer relaciones causales.

La segunda es el relativamente reducido tamaño de la muestra en algunos subgrupos de estudio. Nuestra muestra refleja la población diana de los programas de cribado del cáncer de mama (mujeres entre 45 y 68 años), así que, pese al gran tamaño muestral, el número de mujeres pre-menopáusicas es relativamente bajo. Esto disminuye el poder estadístico para encontrar diferencias significativas en este grupo de mujeres, y evaluar el posible efecto modificador del estatus menopáusico en las asociaciones. También el número de mujeres con exposición a algunos de los factores investigados, (p.ej. antecedente laboral en turnos nocturnos durante más de 15 años, ciertas patologías tiroideas como el cáncer de tiroides o la tiroiditis de Hashimoto) fue reducido.

La tercera limitación radica en que las variables de exposición estudiadas son variables auto-reportadas recogidas retrospectivamente, por lo que son susceptibles a sesgo de memoria. No obstante, como la evaluación de la densidad fue ciega y anónima, cualquier sesgo de memoria sería probablemente no diferencial, y por tanto podría resultar en una infraestimación de los efectos estudiados.

La cuarta limitación se basa en el posible papel confusor de variables no consideradas en los análisis. Por ejemplo, en los análisis del trabajo de turnos nocturnos y de patrones y problemas de sueño, no disponemos de datos sobre el crono-tipo de las participantes o de la exposición a luz artificial durante el sueño. En el análisis de las enfermedades tiroideas, no contábamos con información sobre el nivel de control de las enfermedades tiroideas específicas, o de los niveles de las hormonas tiroideas en el momento de la mamografía. No obstante, nuestros modelos se ajustaron por los principales factores asociados a la densidad mamográfica descritos en la literatura, y los diferentes análisis de sensibilidad que realizamos demostraron la consistencia de nuestros resultados.

Finalmente, debido a la logística y diseño multi-céntrico del estudio, contamos con diferentes tipos de mamografías leídas por dos radiólogas. Es conocido que las estimaciones de la densidad mamográfica de las imágenes digitales son más bajas que las obtenidas mediante mamografías analógicas (267), lo que podría ser fuente de error. Para evitar que este factor afectara a nuestro análisis, llevamos a cabo un ajuste de los modelos por el tipo de mamografía y por la radióloga que había realizado la lectura. Adicionalmente, la inclusión en el modelo del centro de cribado como efecto

de términos aleatorios también permite controlar este posible error. En relación con las lectoras, ya se ha indicado que el estudio de concordancia incluido en el protocolo mostró coeficientes de correlación intraclase intra e inter-observador superiores a 0,9.

### **6.1.3. Estimación de la densidad mamográfica**

Entre las diferentes clasificaciones y métodos de estimación de la densidad mamográfica, hemos utilizado el porcentaje de densidad en escala bidimensiones, medido en forma continua y calculado con la técnica de umbral que segmenta el área densa y no densa de la proyección de la imagen mamográfica. Este tipo de estimaciones son las más utilizadas actualmente, y son las que presentan mayor evidencia como marcadores de riesgo del cáncer de mama (268).

La herramienta informática que nos permitió calcular el porcentaje de densidad mamográfica de las participantes en escala continua fue el DM-Scan. Se trata de un software, desarrollado específicamente para los proyectos DDM-Spain y Var-DDM, que ha demostrado una alta reproducibilidad (83) y validez, puesto que ya se ha demostrado previamente una asociación entre la densidad mamográfica medida con esta herramienta y el riesgo de cáncer de mama (74).

Algunos autores defienden que los métodos cualitativos, como la clasificación de Wolfe o el BIRADS, aportan información adicional sobre los patrones de densidad que podrían ser de utilidad en el estudio de la densidad mamográfica. Sin embargo, las estimaciones con programas que utilizan los umbrales para segmentar la imagen de la mama en área densa y no densa, como el DM-Scan, han demostrado mayor



consistencia y un mayor gradiente en el riesgo de cáncer de mama predicho que las clasificaciones de densidad mamográfica basadas en escalas visuales cualitativas y cuantitativas (75).

Los métodos tipo umbral, como DM-Scan o el Cumulus, permiten calcular además del porcentaje de densidad, el tamaño del área densa y del área no densa de la mama (81,83). Al igual que el porcentaje de densidad mamográfica, el tamaño del área densa tiene una fuerte asociación con el riesgo de cáncer de mama (81,269), aunque no ha demostrado ser mejor predictor del riesgo de dicho tumor que el primero. Más aun, parece ser peor, especialmente en las mujeres con mamas de gran tamaño (268,270,271). Por otro lado, el tamaño del área no densa ha demostrado asociarse de forma inversa e independiente al riesgo de cáncer de mama (268), lo cual ha hecho que algunos autores sugieran que el tejido adiposo de la mama podría tener por sí mismo un efecto protector frente a este tipo de tumor (268,272). Por este motivo, el porcentaje de densidad mamográfica es más adecuado que el tamaño del área densa para describir el patrón radiológico, ya que el primero incluye en su medición tanto el tamaño del área densa como el del área no densa (268).

Por otro lado, y teniendo en cuenta que las estimaciones tipo umbral no consideran el espesor de la mama, se han desarrollado nuevas técnicas que proporcionan estimaciones volumétricas, que consideran la tercera dimensión de la mama (273). Los métodos volumétricos utilizan la misma imagen radiográfica de la mama que las otras técnicas, pero mediante diferentes parámetros de la dosis de radiación de exposición (p.ej. el tubo de voltaje, el espectro, y el tiempo de exposición a los rayos x) calculan el espesor de la mama (273). Las estimaciones volumétricas en

las mamografías digitales son más precisas y reproducibles que las de las imágenes analógicas, ya que recogen directamente información de la exposición y su relación con los píxeles de la imágenes. Por el contrario, en las mamografías analógicas dicha exposición debe calcularse en base a parámetros indirectos (273). Aunque la estimación del porcentaje de densidad mamográfica con métodos volumétricos presenta una correcta correlación con las estimaciones mediante métodos de tipo umbral bidimensionales ( $R: 0,76$ ), la medida del tamaño de la zona densa de la mama mediante los dos métodos presenta una pobre correlación ( $R: 0,21$ ) (273). La comparación de los métodos volumétricos como el Volpara o el Image-j con los métodos de tipo umbral refleja que, aunque también constituyen unas herramientas válidas para estimar la densidad mamográfica, no aportan mejoras significativas en la predicción del riesgo frente a técnicas de estimación bidimensionales (81).

## **6.2. Sobre la disrupción del ciclo circadiano y la densidad mamográfica**

---

### **6.2.1. Trabajo en turnos nocturnos y densidad mamográfica**

Como ya hemos comentado, la IARC incluyó entre los probables carcinógenos en humanos, a los trabajos nocturnos que implican disrupción del ritmo circadiano (Grupo-2A) (111). Para ellos se basaron, en los resultados de múltiples estudios realizados en diversas poblaciones (156,165,167,168), y de forma coherente con los resultados encontrados en meta-análisis publicados (164–171). No obstante, existen algunos trabajos, especialmente los realizados en población asiática (157,163), que no han encontrado asociación entre el trabajo en turnos nocturnos y el cáncer de mama

y, recientemente, se han publicado los resultados de dos cohortes y un nuevo meta-análisis (171) que de nuevo ponen en cuestión esta asociación. Merece la pena destacar que, en la mayoría de los estudios con asociación positiva, es la exposición a trabajo en turnos nocturnos durante más de 20 o 30 años lo que parece incrementar el riesgo de desarrollar cáncer de mama (153,155).

En este trabajo nos planteamos probar la hipótesis de que exista una relación entre densidad mamográfica y trabajos nocturnos similar a la que existe con el cáncer de mama. Nuestro estudio es el primero que ha evaluado esta posible asociación en población general, concluyendo que la densidad mamográfica ocupa un papel intermedio entre el tumor y la exposición.

Los resultados de esta tesis muestran que trabajar en turnos nocturnos sólo se asocia con alta densidad mamográfica en las mujeres que han estado expuestas durante más de 15 años a esta situación, sin que se observe una relación lineal dosis-respuesta. Estos datos son consistentes con los encontrados en cáncer mamario (153,155). Si se confirman en trabajos posteriores, indicarían que es necesaria una exposición prolongada a trabajo en turno de noche para inducir cambios en este dinámico fenotipo de riesgo, y que éstos cambios permanecen después de que la exposición haya finalizado.

A pesar de que nuestra información sea auto-reportada, creemos que es difícil que se omita o se asocie a sesgo de memoria un aspecto tan obvio como es el tiempo de trabajo en turnos nocturnos, especialmente por un periodo largo, lo que nos hace

confiar en que nuestros hallazgos representan una asociación real entre el trabajo en turnos nocturnos y la densidad mamográfica.

Además de la exposición prolongada, los resultados de nuestro estudio sugieren también que la frecuencia semanal de los turnos nocturnos influye en la densidad, aunque de forma diferente en las mujeres pre-menopáusicas y post-menopáusicas. Sin embargo, el sector ocupacional no parece tener relación con este fenotipo. Tampoco hemos encontrado diferencias en la densidad de aquellas mujeres que comenzaron a realizar estos turnos antes o después del primer parto, periodo crítico para el desarrollo mamario.

En cuanto al tiempo transcurrido desde la finalización del trabajo nocturno hasta el momento en el que se hizo la mamografía, se observó que la densidad era mayor en las mujeres que continuaban teniendo estos turnos o en las que los habían dejado hacía menos de 5 años. Sin embargo, en el análisis multivariante dicha asociación no alcanzó significación estadística. Al limitar el análisis a las mujeres “expuestas”, es decir, a aquellas que habían trabajado de noche durante más de 1 año en su vida, se observó más claramente la relación inversa con el tiempo transcurrido desde el último trabajo en turnos de noche, siendo especialmente patente en las mujeres pre-menopáusicas.

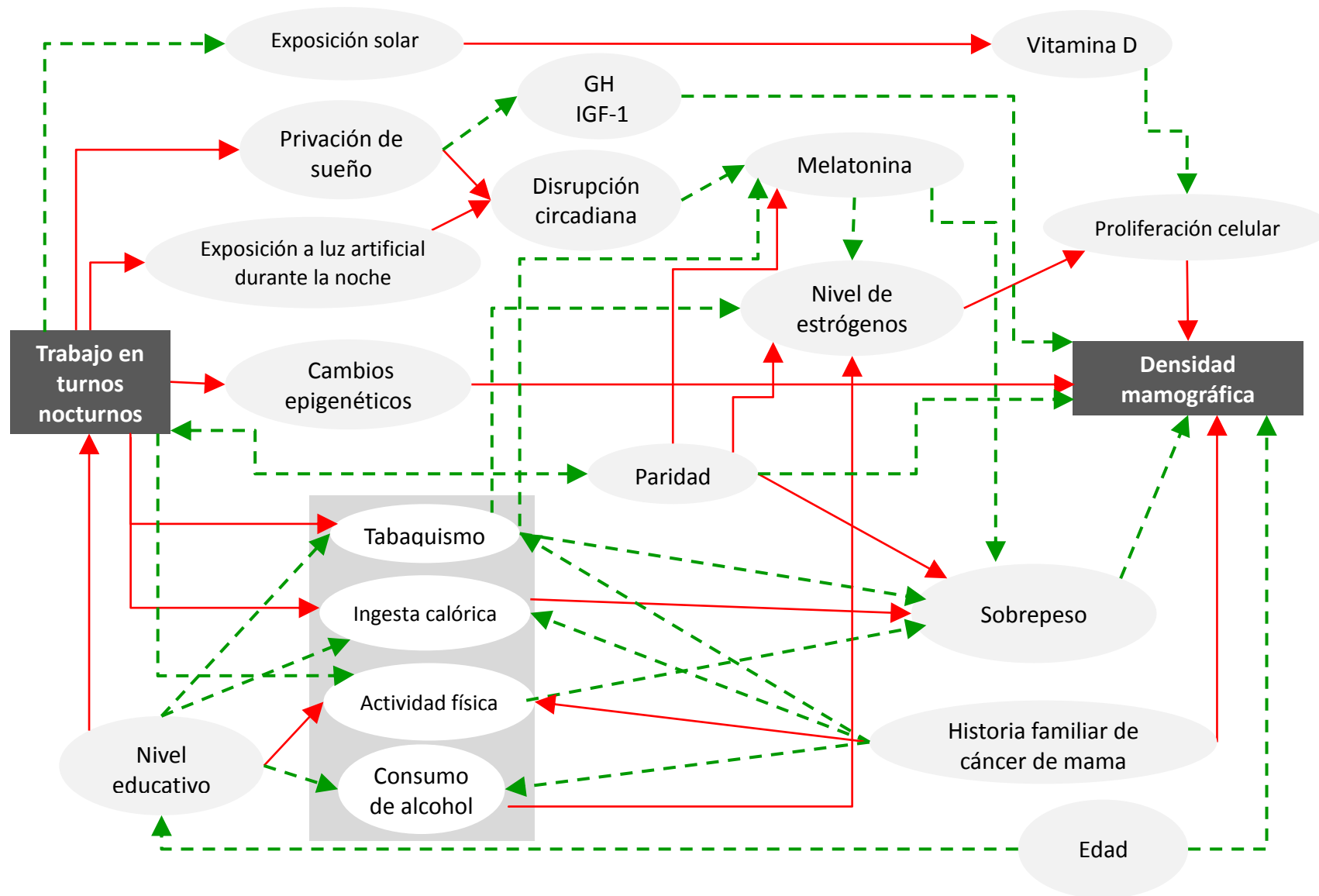
Como se refleja en la introducción, sólo hay un estudio anterior que ha evaluado el trabajo en turnos nocturnos y la densidad mamográfica (172). En el mismo, Peplonska y cols. seleccionaron a 640 enfermeras y matronas, y compararon la densidad

mamográfica de las mujeres que realizaban turnos rotatorios en el momento del estudio con la de las que realizaban turnos diurnos. Aquellas que declararon hacer turnos rotatorios tenían una densidad ligeramente mayor, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas, y tampoco encontraron asociación con el número de años en este tipo de turnos ni con ninguna otra característica de los mismos (172). Una de las posibles explicaciones de esta discrepancia con nuestro estudio, podría ser la falta de potencia de ese trabajo para encontrar asociaciones debido a la baja proporción de mujeres no expuestas, ya que el 90% de las participantes habían trabajado en turno de noche durante más de 5 años.

Los mecanismos biológicos que podrían intervenir en la relación del trabajo en turnos nocturnos con la densidad mamográfica, y por ende con el cáncer de mama, son diversos y se esquematizan en la figura 13. El más comúnmente citado se basa en el efecto inhibitorio de la exposición a luz artificial asociada a los turnos nocturnos sobre la liberación de melatonina y, por tanto, sobre sus efectos anti-oncogénicos (136,173). Este mecanismo será abordado con más detalle en el apartado posterior centrado en los problemas del sueño.

Hay otras vías biológicas que pueden jugar un papel en la relación que estamos estudiando. Por ejemplo, los turnos de noche también pueden alterar la liberación de la hormona de crecimiento y del IGF-1, factores que están íntimamente relacionados con la proliferación celular y con el cáncer de mama (147,149).

**Figura 14. Posibles vías de asociación entre el trabajo en turnos nocturnos y la densidad mamográfica.** (Las líneas rojas continuas indican las relaciones directas y las líneas verdes discontinuas indican una relación inversa)



Otra hipótesis que se ha planteado sugiere que las alteraciones de las funciones periféricas debido a la desincronización del ciclo sueño-vigilia - phase shift - pueden confundir al núcleo supra-quiasmático (reloj biológico maestro) y producir variaciones en la expresión de los genes del reloj circadiano, teniendo un efecto promotor para el cáncer de mama (274,275). Hay estudios recientes que están sugiriendo que pueden existir también mecanismos epigenéticos implicados, ya que algunos autores han encontrado que la exposición prolongada a trabajo en turnos nocturnos puede provocar desregulaciones epigenéticas de microARN funcionalmente relevantes en el cáncer de mama, produciendo la supresión de vías de respuesta anti-proliferativa (276).

Otro elemento importante en esta relación es la vitamina D. La síntesis de la vitamina D es fundamentalmente dependiente de la exposición a luz solar (hasta en un 90%), y la baja exposición solar en las mujeres que trabajan en turnos nocturnos, hace que usualmente tengan niveles más bajos que la población general (274,275). La vitamina D es el precursor de una potente hormona, el calcitriol, que realiza funciones esenciales en la mineralización ósea y tiene propiedades anti-tumorales como la inhibición de la proliferación celular y la inducción de la apoptosis (277,278). Cuando la exposición solar es escasa cobra más importancia la ingesta de vitamina D para mantener una reserva adecuada (278). Las participantes de nuestro trabajo tienen una ingesta insuficiente de vitamina D (279). La ingesta media de las participantes fue de 2,14 µg/día, casi la mitad del valor recomendado (4 µg/día) por la Federación Española de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD) (280). Estos bajos valores ya se habían descrito en otros estudios con diferentes muestras de mujeres españolas (281,282).

Sin embargo, es difícil que nuestros resultados puedan deberse al efecto confusor de esta variable ya que la ingesta era similar en las mujeres con y sin antecedentes de trabajo en turnos nocturnos y el análisis de sensibilidad incluyendo la ingesta diaria de vitamina D como variable de ajuste no mostró cambios en los resultados.

Algunos estilos de vida también pueden explicar en parte la relación entre la densidad mamográfica y el trabajo en turnos nocturnos. Se ha descrito que las mujeres que trabajan en turnos de noche suelen fumar más, realizan menos actividad física y tienen peor dieta que aquellas que trabajan durante el día (283), siendo estos tres aspectos, factores de riesgo para el cáncer de mama (10,284,285). En nuestra muestra, entre las mujeres con antecedentes de trabajo en turnos nocturnos había mayor proporción de fumadoras, tenían ligeramente mayor ingesta calórica diaria y su índice de masa corporal fue menor. Sin embargo, no presentaron diferencias con respecto al nivel de actividad física ni al consumo de alcohol. Para controlar el posible efecto confusor de estas variables, todos los modelos de nuestro trabajo se ajustaron por estos factores; además, en el caso del índice de masa corporal, se realizó un análisis de sensibilidad adicional incluyendo en los modelos la razón cintura-cadera, sin encontrar cambios en los resultados.

Un hallazgo interesante del estudio fue que el efecto de la frecuencia de los turnos nocturnos sobre la densidad mamográfica fue muy diferente en las mujeres premenopáusicas y en las postmenopáusicas. Las mujeres postmenopáusicas que realizaban de 5 a 7 turnos por semana presentaron menor densidad mamográfica que las no expuestas, mientras que entre las trabajadoras nocturnas, aquellas mujeres que



tenían 1 o 2 turnos nocturnos por semana presentaron mayor densidad mamográfica que las mujeres que realizaban de 5 a 7 turnos por semana. Algunos estudios sugieren que la intensidad y frecuencia de los turnos nocturnos determinan su capacidad de disrupción y, por lo tanto, son fundamentales en la relación de esta exposición ocupacional y el cáncer de mama (160,169,286). Es posible que aquellas mujeres que realizan turnos nocturnos casi todos los días de la semana hayan modificado su reloj biológico para habituarse a dicha anomalía, mientras que para las mujeres que realizan turnos nocturnos esporádicos, dicha actividad sea un detonante de disrupción circadiana. Curiosamente, este efecto no se encontró en las mujeres premenopáusicas. Las mujeres que realizaban de 5 a 7 turnos nocturnos por semana tuvieron una densidad ligeramente mayor que las mujeres sin antecedentes de turnos nocturnos. Esta divergencia se acentuaba mucho más en el análisis limitado a las mujeres expuestas.

No obstante, queremos resaltar que la información sobre la periodicidad de los turnos nocturnos es más difícil de registrar. Los datos con los que contamos (frecuencia media a lo largo de todos los años de trabajo nocturno) son posiblemente insuficientes para evaluar con seguridad el efecto de la longitud de los turnos por sí mismos, o para evaluar si esta característica modula también la asociación entre la densidad mamográfica y la exposición prolongada a trabajo en turnos nocturnos. Con el objeto de estudiar este apartado con más detalle sería necesario contar con información de registros ocupacionales que reflejen tanto la duración y periodicidad de los turnos nocturnos, como los años durante los cuales las trabajadoras han estado expuestas a cada modalidad posible.

### **6.2.2. Patrones y problemas de sueño y la densidad mamográfica**

Otro aspecto que se explora en esta tesis, muy relacionado con el anterior, es la relación entre los patrones y problemas de sueño y la densidad mamográfica. La hipótesis de que los problemas del sueño se relacionan con el desarrollo de cáncer de mama es biológicamente plausible si asumimos que el déficit de sueño puede producir disrupción circadiana (287,288), aunque existe mucha menos información sobre este aspecto que sobre los turnos nocturnos, y la evidencia epidemiológica existente es muy poco concluyente. Aunque algunos estudios han descrito mayor riesgo de cáncer de mama ER-/PR- en las mujeres que duermen una media de menos de 6 a 8 horas diarias (187,190), la mayoría no han encontrado asociación entre la duración del sueño y el riesgo de desarrollar este tumor (168,195,197,198). En cuanto a la densidad mamográfica, como ya hemos comentado, no hay ningún trabajo anterior que haya estudiado esta posible asociación.

En nuestro estudio, en el que el promedio de horas de sueño y la prevalencia de problemas de sueño en las participantes fueron similares o ligeramente superiores al de otros estudios en mujeres españolas con un rango de edad similar (114,289), no hemos encontrado relación entre la densidad mamográfica y los patrones de sueño, los problemas de sueño o las siestas.

La ausencia de asociación entre la densidad mamográfica y el promedio de horas de sueño diario podría atribuirse a que los cambios en las concentraciones de melatonina secundarios al déficit de sueño no sean tan grandes como para producir

variaciones detectables en la densidad mamográfica, o bien a que la melatonina, la principal hormona alterada por el déficit del sueño (184,290), no tenga los efectos que se podrían esperar sobre la densidad mamográfica.

De hecho, los estudios sobre los niveles de melatonina medida a través de sus metabolitos en orina y su relación con la densidad mamográfica son escasos y no muestran resultados consistentes (172,291). Uno de ellos, realizado en mujeres japonesas, mostró un leve incremento de la melatonina en las mujeres premenopáusicas con mayor densidad mamográfica (291), mientras que un segundo estudio en mujeres polacas no encontró asociación alguna (172).

Otro posible motivo que explicaría la no asociación entre la duración del sueño y la densidad mamográfica, podría ser que la disrupción circadiana necesaria para detectar cambios en la densidad mamográfica solo se produzca después de un déficit de sueño durante un periodo prolongado o por cambios en la hora de ir a dormir de mayor magnitud al que hemos podido registrar con el cuestionario utilizado. En él, las características del patrón habitual del sueño, como por ejemplo el número medio de horas de sueño, se referían al momento de la entrevista.

Respecto a la posible relación entre las siestas y el cáncer de mama, de nuevo los estudios son escasos y no concluyentes. Sirva como ejemplo el resultado de un estudio de cohortes que, con un periodo de seguimiento de cuatro años, encontró mayor riesgo en las mujeres que se dormían siestas ocasionales o habituales. Sin embargo, cuando se extendió el periodo de seguimiento de la cohorte, la asociación dejó de ser significativa (292). Otro trabajo, en este caso un estudio de casos y controles, encontró

menor riesgo cáncer de mama en las mujeres que acostumbraban a dormir la siesta, pero solo en aquellas mujeres con antecedentes de trabajo en turnos nocturnos, con un término de interacción casi significativo (p-valor de interacción: 0,054) (191). En nuestro estudio, esta misma interacción no fue significativa (p de interacción: 0,483).

Como hallazgo incidental, encontramos que las mujeres post-menopáusicas con un tiempo de siesta acumulado a la semana de 120 a 240 minutos presentaron mayor densidad mamográfica que aquellas mujeres que no dormían la siesta. Este aumento de densidad mamográfica solo se observó en la categoría más alta de tiempo de siesta y podría deberse al azar.

Actualmente solo existe un estudio previo que analizó la presencia de problemas de sueño auto-reportados y la densidad mamográfica (200). Yang y cols. en dicho estudio, investigaron la relación de la densidad mamográfica y los antecedentes gineco-obstétricos, los estilos de vida y los problemas de sueño en mujeres pre-menopáusicas chinas sin encontrar evidencia de una asociación (200). Nosotros tampoco encontramos relación entre los problemas del sueño actuales o previos y la densidad mamográfica, ni en mujeres pre-menopáusicas ni en post-menopáusicas. Los resultados fueron similares cuando estudiamos el tiempo acumulado con problemas de sueño o los cambios en la hora de ir a dormir, con dos excepciones: las mujeres pre-menopáusicas con horarios de sueño regulares presentaron menor densidad mamográfica, que casi alcanzó la significación estadística, y las mujeres con cambios frecuentes en la hora de acostarse debidos a ansiedad o a depresión presentaron mayor densidad mamaria.

Los problemas de sueño y la depresión o la ansiedad son dos condiciones interrelacionadas. La presencia de problemas de sueño aumenta cerca de 4 veces el riesgo de desarrollar depresión y, a su vez, la depresión aumenta hasta 7 veces el riesgo de desarrollo o empeoramiento de los problemas de sueño (293). Además, se ha descrito mayor severidad en los síntomas de los trastornos del sueño en presencia de trastornos psiquiátricos, como la depresión o la ansiedad (114,294). Esta mayor intensidad de los trastornos del sueño podría implicar mayor probabilidad de producir disrupción circadiana que resulte en cambios en la densidad mamográfica. Además, las mujeres deprimidas toman medicación específica con cierta frecuencia, y algunos antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la re-captación de la serotonina, suben los niveles de prolactina (295). Esta hormona se ha relacionado con el riesgo de cáncer de mama y con la densidad mamográfica en algunos estudios epidemiológicos (296,297), pero de nuevo los resultados sobre esta asociación son contradictorios (298,299).

Como se mencionó previamente, la información de las características y problemas del sueño fue auto-reporta y, aunque esto implica ciertas limitaciones, hay evidencia de que los hábitos de sueño auto-reportados pueden ser razonablemente precisos al captar la duración del sueño (125,300). Además, la medida objetiva a través de sensores de movimiento (acelerómetro) tiene buena correlación con la duración del sueño auto-reportada (301). Otra de las limitaciones de este trabajo es la falta de información detallada sobre la diferencia en el patrón de sueño entre los días

laborables y los fines de semana, los cambios en la duración del sueño a lo largo del tiempo o sobre los crono-tipos de las participantes.

### **6.3. Sobre las enfermedades tiroideas y la densidad mamográfica**

---

El último aspecto que se aborda en esta tesis es la posible relación entre la densidad mamográfica y los trastornos funcionales o las enfermedades tiroideas. Nuestros resultados no apoyan una asociación entre los problemas tiroideos en general o los trastornos de la función tiroidea con la densidad mamográfica. Esto sugiere que la densidad mamográfica no está implicada en la relación entre el cáncer de mama y las enfermedades tiroideas, si esta se confirma. Sin embargo, sí hemos encontrado menor densidad mamográfica en las mujeres con bocio y una asociación positiva de la densidad mamográfica y la tiroiditis de Hashimoto. Cabe recordar que este es el primer trabajo que ha estudiado la densidad mamográfica y las enfermedades tiroideas, y, teniendo en cuenta el desconocimiento y la complejidad de esta relación, los resultados encontrados deben tomarse con cautela.

A pesar de que no hay evidencia epidemiológica concluyente de la asociación entre el cáncer de mama y las enfermedades tiroideas (260), esta relación es biológicamente plausible y hay múltiples vías que podrían explicarla. Las hormonas tiroideas tienen propiedades tanto pro-oncogénicas como anti-oncogénicas. Por ejemplo, disminuyen la expresión de factores como el TNF-alfa o el ligando FAS que activan la apoptosis (258,302). La glándula mamaria tiene receptores para las hormonas tiroideas, y el

estímulo de la tiroyodotironina (T3) induce la diferenciación y el crecimiento lobular en un proceso similar al que ocurre tras la estimulación estrogénica (249,303,304). Durante el proceso tumoral de la mama, los receptores de las hormonas tiroideas se traslocan del núcleo al citoplasma (249,256,303,305), y se ha demostrado que las hormonas tiroideas pueden activar vías oncogénicas como la del fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), la vía del ERK1/2, la MAP quinasa o inducir la producción del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (258,260,306).

En nuestro análisis encontramos una inesperada asociación inversa entre el bocio y la densidad mamográfica, que va en la dirección opuesta a la observada en la mayoría de los resultados publicados respecto al cáncer de mama. En la mayoría estos estudios, el aumento del tamaño de la tiroides se asocia con mayor riesgo de cáncer de mama (257,307,308). Dicha asociación, se ha relacionado con el IGF-1, un conocido factor mitogénico del tejido mamario asociado con la alta densidad mamográfica en las mujeres pre-menopáusicas (151), y que además de ser sintetizado en el hígado puede serlo en las células tiroideas (309). Este factor puede potenciar la acción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) que es la principal hormona responsable del aumento del tamaño de la glándula tiroidea y del bocio (202,309,310). Sin embargo éste y otros de los mecanismos que se han propuesto para explicar la relación entre el cáncer de mama y el bocio apuntan en dirección opuesta a nuestros resultados.

Hay también algunos estudios que no han hallado ningún tipo de relación entre estas dos enfermedades (311–313), por lo que la relación del bocio con el cáncer de mama no es concluyente y, en caso de existir, de acuerdo a nuestros resultados no

parece estar mediada por la densidad mamográfica. Resulta necesario confirmar en futuros estudios si la relación que hemos encontrado en este trabajo se produce mediante vías que aún no se han descrito, si los mismos resultados se encuentran en otras poblaciones o si, por el contrario, nuestros hallazgos son debidos al azar y no a una asociación real.

Teniendo en cuenta la estrecha relación entre el yodo y el bocio, es necesario mencionar que en nuestra población la ingesta de yodo fue adecuada. Según el informe de la OMS sobre la deficiencia de yodo en Europa publicado en 2007, España tiene una nutrición de yodo adecuada aunque algunas regiones rurales puedan presentar un grado leve de carencia (314). Un estudio posterior con una muestra representativa de todo el país, confirma que España mantiene un nivel nutricional de yodo adecuado, pero muestra diferencias importantes por regiones, señalando a Galicia y Cantabria con los niveles más bajos (226). En este trabajo no se incluyó la Comunidad Autónoma de Cantabria y respecto a Galicia, la prevalencia de bocio no fue mayor a la de otras regiones, sino que de hecho fue la segunda Comunidad Autónoma con menor prevalencia (1,78%), después de las Islas Baleares (1,71%). Más aún, no se presentaron diferencias ni en la ingesta de yodo ni en el número de casos de bocio entre las Comunidades Autónomas participantes. Por lo tanto, no hay razones para pensar que en nuestras participantes la insuficiencia de yodo sea la principal causa de bocio, o que dicha deficiencia modifique la asociación encontrada con la densidad mamográfica. Además, la relación entre el bocio y la densidad mamográfica no cambió tras ajustar los modelos por la ingesta diaria de yodo de las participantes. No obstante,



reconocemos como limitación de nuestro trabajo la falta de datos analíticos tanto sobre función tiroidea como sobre niveles de yodo en las mujeres.

Otro resultado relevante de este trabajo es la mayor densidad mamaria detectada en las mujeres que presentaban tiroiditis de Hashimoto, aunque sólo seis mujeres declararon padecer esta enfermedad. La evidencia sobre la relación de la tiroiditis de Hashimoto y el cáncer de mama no es concluyente, pero la mayoría de los datos epidemiológicos apuntan a una asociación positiva entre los niveles elevados de los anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (TPO-Ab), los más frecuentes en esta patología, y el cáncer de mama (315–321). Incluso algunos estudios han propuesto que la presencia de TPO-Ab puede utilizarse como factor pronóstico del cáncer de mama de forma similar a otros factores pronósticos muy conocidos como el nódulo axilar o el tamaño tumoral (319,322). Un menor número de estudios, por el contrario han reportado una ligera disminución del riesgo de cáncer de mama en las mujeres con niveles altos de TPO-Ab (214), ausencia de relación entre TPO-Ab y el riesgo de cáncer de mama (323) o el tiempo de supervivencia y el periodo libre de enfermedad en las mujeres con cáncer de mama (321).

Las células tumorales de la mama y las células foliculares de la tiroides tienen actividad de enzimas tipo peroxidasa (p.ej. tiroperoxidasa, lactoperoxidasa), por lo que algunos autores proponen la hipótesis de que un antígeno común pueda activar una vía inmuno-reactiva que compartan la glándula mamaria y la tiroides, lo que podría explicar la relación entre las dos (324). En recientes estudios se ha observado que la tiro-peroxidasa, una enzima que se consideraba confinada a la tiroides, también se

expresa en el tejido mamario (324). Esta enzima es el principal blanco de los anticuerpos anti-peroxidasa, lo que podría explicar que una reacción auto-inmunitaria propia de la tiroiditis de Hashimoto también afectara a la mama (324), asociándose con el cáncer de mama y con una alta densidad mamográfica. Otra hipótesis propuesta es que el transportador (simporter) sodio/yodo presente en el tejido mamario y en el tejido tiroideo sirva de antígeno para los anticuerpos presentes en la tiroiditis de Hashimoto y sean el vínculo común entre la tiroiditis y el cáncer de mama (324,325); sin embargo, los primeros estudios en este sentido no apoyan dicha hipótesis (325).

En relación con los trastornos de la función tiroidea, debe mencionarse que el hipotiroidismo, la enfermedad tiroidea más frecuente, dispone de tratamientos farmacológicos con hormonas tiroideas sintéticas muy eficaces y que, a niveles óptimos, disminuyen de forma importante las complicaciones propias de la enfermedad (213). En este estudio, como era esperado, más del 90% de las participantes con enfermedad tiroidea recibían tratamiento farmacológico, lo que es posible que enmascare el efecto que el exceso o déficit de las hormonas tiroideas tienen sobre la mama y sobre la densidad mamográfica.

Otro factor que es importante mencionar, es que, según algunos autores, en el grupo de edad de nuestro estudio, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico entre mujeres españolas ronda el 17% (326). Se ha comprobado que los niveles de hormonas tiroideas, medidos indirectamente a través de la TSH, son más reducidos en las mujeres con hipotiroidismo subclínico que en aquellas diagnosticadas y en tratamiento sustitutivo (213,326). Debido a que la información de las enfermedades tiroideas en

nuestro estudio fue auto-reportada, es posible que parte del grupo de mujeres sin trastornos de la función tiroidea conocidos incluya casos de hipotiroidismo subclínico, lo que restaría poder al estudio para detectar diferencias de densidad mamográfica debido a la mala clasificación. En todo caso, este error iría en contra de detectar diferencias y significaría que las asociaciones que encontramos realmente son más fuertes de lo estimado.

Por último, queremos indicar nuevamente que nuestros resultados deben confirmarse en futuros estudios. Idealmente en trabajos que cuenten con información detallada sobre el tiempo acumulado de las enfermedades tiroideas, con historial clínico para estimar el nivel de control farmacológico, con imágenes ecográficas de la glándula tiroidea con niveles de hormonas tiroideas y con anticuerpos tiroideos, estos últimos tanto en mujeres diagnosticadas con enfermedades tiroideas como en aquellas sin antecedentes de las mismas.

## 7. CONCLUSIONES

---



1. La exposición a trabajo en turnos nocturnos durante más de 15 años se asocia con una mayor densidad mamográfica. Lo que sugiere que la densidad ocupa un papel intermedio en la relación entre el cáncer de mama y el trabajo en turnos nocturnos por periodos prolongados.
2. La relación entre la frecuencia de los turnos nocturnos y la densidad mamográfica es diferente en mujeres pre-menopáusicas y post-menopáusicas. Mientras que en las mujeres post-menopáusicas la densidad mamográfica es mayor en aquellas con turnos nocturnos esporádicos (2 o menos por semana), en las mujeres pre-menopáusicas no hay una relación clara con la densidad.
3. Los patrones de sueño y los problemas de sueño no parecen relacionarse con la densidad mamográfica en general. Sin embargo, las mujeres con cambios en la hora de dormir debido a trastornos de ansiedad o depresión presentaron mayor densidad mamográfica que aquellas sin ningún tipo de problemas del sueño.
4. Las enfermedades tiroideas funcionales, a saber, hipotiroidismo e hipertiroidismo, no se asociaron con la densidad mamográfica, lo que sugiere que la posible asociación entre estas patologías y el cáncer de mama, en caso de existir, no se encuentra mediada por la densidad mamográfica.
5. La presencia de bocio se asoció con una menor densidad mamográfica. Sin embargo, este es el primer trabajo que ha estudiado dicha asociación y,

teniendo en cuenta la complejidad de esta relación, resulta confirmar con futuros estudios si nuestros resultados son debidos a vías que aún no se han descrito, si los mismos se detectan en otras poblaciones o si, por el contrario, nuestros hallazgos son debidos al azar y no a una asociación real.

1. La tiroiditis de Hashimoto se asoció de forma positiva con la densidad mamográfica, lo que sugiere que la posible relación entre el cáncer de mama y dicha enfermedad podría estar mediada por la densidad mamográfica.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

---





1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. abril de 2013;49(6):1374-403.
2. López-Abente G, Núñez O, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M. La situación del cáncer en España: Informe 2015. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2015.
3. Centro Nacional de Epidemiología - Instituto Nacional de Epidemiología. Servidor Interactivo de Información Epidemiológica (ARIADNA). Disponible en: <http://ariadna.cne.isciii.es/>.
4. Cabanes A, Vidal E, Pérez-Gómez B, Aragonés N, López-Abente G, Pollán M. Age-specific breast, uterine and ovarian cancer mortality trends in Spain: changes from 1980 to 2006. *Cancer Epidemiol*. octubre de 2009;33(3-4):169-75.
5. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, Sánchez Pérez MJ, Holleccek B, Bielska-Lasota M, et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: results of the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 6 de septiembre de 2015;
6. International Agency for Research on Cancer - World Health Organization. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>.
7. Warner E. Clinical practice. Breast-cancer screening. *N Engl J Med*. 15 de septiembre de 2011;365(11):1025-32.
8. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW. Cigarette smoking and risk of fatal breast cancer. *Am J Epidemiol*. 15 de mayo de 1994;139(10):1001-7.
9. Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: a long latency period? *Int J Cancer*. 20 de agosto de 2002;100(6):723-8.
10. Castelló A, Martín M, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM, Lope V, et al. Lower Breast Cancer Risk among Women following the World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research Lifestyle Recommendations: EpiGEICAM Case-Control Study. *PloS One*. 2015;10(5):e0126096.
11. Comisión Europea, Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer de la Organización Mundial de la Salud. Código Europeo contra el Cáncer. Disponible en: <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/>.

12. Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer/Instituto Estadounidense de Investigación sobre el Cáncer. Alimentos, nutrición, actividad física, y la prevención del cáncer: una perspectiva mundial. Washington, D.C.: AICR, 2007.
13. Nomura SJO, Inoue-Choi M, Lazovich D, Robien K. WCRF/AICR recommendation adherence and breast cancer incidence among postmenopausal women with and without non-modifiable risk factors. *Int J Cancer*. 1 de junio de 2016;138(11):2602-15.
14. Evans DG, Astley S, Stavrinou P, Harkness E, Donnelly LS, Dawe S, et al. Improvement in risk prediction, early detection and prevention of breast cancer in the NHS Breast Screening Programme and family history clinics: a dual cohort study [Internet]. 2016. (Programme Grants for Applied Research). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379488/>
15. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 20 de diciembre de 1989;81(24):1879-86.
16. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med*. 15 de abril de 2004;23(7):1111-30.
17. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, Hunter DJ, Colditz GA. Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst*. 7 de marzo de 2001;93(5):358-66.
18. Pastor-Barriuso R, Ascunce N, Ederra M, Erdozain N, Murillo A, Alés-Martínez JE, et al. Recalibration of the Gail model for predicting invasive breast cancer risk in Spanish women: a population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. febrero de 2013;138(1):249-59.
19. Brentnall AR, Harkness EF, Astley SM, Donnelly LS, Stavrinou P, Sampson S, et al. Mammographic density adds accuracy to both the Tyrer-Cuzick and Gail breast cancer risk models in a prospective UK screening cohort. *Breast Cancer Res BCR*. 1 de diciembre de 2015;17(1):147.
20. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 16 de noviembre de 2005;97(22):1652-62.
21. Meyskens FL, Mukhtar H, Rock CL, Cuzick J, Kensler TW, Yang CS, et al. Cancer Prevention: Obstacles, Challenges and the Road Ahead. *J Natl Cancer Inst*. febrero de 2016;108(2).

22. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst.* 21 de febrero de 2007;99(4):272-82.
23. Cuzick J, Warwick J, Pinney E, Duffy SW, Cawthorn S, Howell A, et al. Tamoxifen-induced reduction in mammographic density and breast cancer risk reduction: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 4 de mayo de 2011;103(9):744-52.
24. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res Phila Pa.* junio de 2010;3(6):696-706.
25. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol.* enero de 2015;16(1):67-75.
26. Suhrke P, Mæhlen J, Schlichting E, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Zahl P-H. Effect of mammography screening on surgical treatment for breast cancer in Norway: comparative analysis of cancer registry data. *BMJ.* 13 de septiembre de 2011;343:d4692.
27. Castells X, Sala M, Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, coordinadores. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/01.
28. Red de Programas de Cribado de Cáncer. Resultados de Progrmas de Cribado de Mama. Indicadores de proceso y resultados 2012. Disponible en: [http://www.cribadocancer.es/images/archivos/Indicadores\\_proceso\\_resultados%202012.pdf](http://www.cribadocancer.es/images/archivos/Indicadores_proceso_resultados%202012.pdf).
29. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet Lond Engl.* 17 de noviembre de 2012;380(9855):1778-86.
30. Njor S, Nyström L, Moss S, Paci E, Broeders M, Segnan N, et al. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen.* 2012;19 Suppl 1:33-41.
31. Boyd NF, Martin LJ, Bronskill M, Yaffe MJ, Duric N, Minkin S. Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 18 de agosto de 2010;102(16):1224-37.

32. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 18 de enero de 2007;356(3):227-36.
33. Yaffe MJ. Mammographic density. Measurement of mammographic density. *Breast Cancer Res BCR*. 2008;10(3):209.
34. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol*. octubre de 2005;6(10):798-808.
35. Ursin, Giske. Q Samera A. Mammographic density – a useful biomarker for breast cancer risk in epidemiologic studie. *Nor Epidemiol*. 2009;19(1):59-68.
36. Johns PC, Yaffe MJ. X-ray characterisation of normal and neoplastic breast tissues. *Phys Med Biol*. junio de 1987;32(6):675-95.
37. Tice JA, Kerlikowske K. Screening and prevention of breast cancer in primary care. *Prim Care*. septiembre de 2009;36(3):533-58.
38. Antoni S, Sasco AJ, dos Santos Silva I, McCormack V. Is mammographic density differentially associated with breast cancer according to receptor status? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. enero de 2013;137(2):337-47.
39. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. junio de 2006;15(6):1159-69.
40. Schetter SE, Hartman TJ, Liao J, Richie JP, Prokopczyk B, DuBrock C, et al. Differential impact of body mass index on absolute and percent breast density: implications regarding their use as breast cancer risk biomarkers. *Breast Cancer Res Treat*. julio de 2014;146(2):355-63.
41. Martin LJ, Melnichouk O, Guo H, Chiarelli AM, Hislop TG, Yaffe MJ, et al. Family history, mammographic density, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. febrero de 2010;19(2):456-63.
42. Ursin G, Hovanessian-Larsen L, Parisky YR, Pike MC, Wu AH. Greatly increased occurrence of breast cancers in areas of mammographically dense tissue. *Breast Cancer Res BCR*. 2005;7(5):R605-608.
43. Vachon CM, Brandt KR, Ghosh K, Scott CG, Maloney SD, Carston MJ, et al. Mammographic breast density as a general marker of breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. enero de 2007;16(1):43-9.

- 
44. Pinto Pereira SM, McCormack VA, Hipwell JH, Record C, Wilkinson LS, Moss SM, et al. Localized fibroglandular tissue as a predictor of future tumor location within the breast. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* agosto de 2011;20(8):1718-25.
  45. Aiello EJ, Buist DSM, White E, Porter PL. Association between mammographic breast density and breast cancer tumor characteristics. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* marzo de 2005;14(3):662-8.
  46. Sala E, Solomon L, Warren R, McCann J, Duffy S, Luben R, et al. Size, node status and grade of breast tumours: association with mammographic parenchymal patterns. *Eur Radiol.* 2000;10(1):157-61.
  47. Fasching PA, Heusinger K, Loehberg CR, Wenkel E, Lux MP, Schrauder M, et al. Influence of mammographic density on the diagnostic accuracy of tumor size assessment and association with breast cancer tumor characteristics. *Eur J Radiol.* diciembre de 2006;60(3):398-404.
  48. Yaghjyan L, Colditz GA, Collins LC, Schnitt SJ, Rosner B, Vachon C, et al. Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 3 de agosto de 2011;103(15):1179-89.
  49. Chen J, Pee D, Ayyagari R, Graubard B, Schairer C, Byrne C, et al. Projecting absolute invasive breast cancer risk in white women with a model that includes mammographic density. *J Natl Cancer Inst.* 6 de septiembre de 2006;98(17):1215-26.
  50. Warwick J, Birke H, Stone J, Warren RML, Pinney E, Brentnall AR, et al. Mammographic breast density refines Tyrer-Cuzick estimates of breast cancer risk in high-risk women: findings from the placebo arm of the International Breast Cancer Intervention Study I. *Breast Cancer Res BCR.* 8 de octubre de 2014;16(5):451.
  51. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB, et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst.* 3 de mayo de 1995;87(9):670-5.
  52. Cuzick J, Warwick J, Pinney E, Warren RML, Duffy SW. Tamoxifen and breast density in women at increased risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 21 de abril de 2004;96(8):621-8.
  53. Sherratt MJ, McConnell JC, Streuli CH. Raised mammographic density: causative mechanisms and biological consequences. *Breast Cancer Res BCR.* 3 de mayo de 2016;18(1):45.

54. Ghosh K, Brandt KR, Reynolds C, Scott CG, Pankratz VS, Riehle DL, et al. Tissue composition of mammographically dense and non-dense breast tissue. *Breast Cancer Res Treat.* enero de 2012;131(1):267-75.
55. Huo CW, Chew G, Hill P, Huang D, Ingman W, Hodson L, et al. High mammographic density is associated with an increase in stromal collagen and immune cells within the mammary epithelium. *Breast Cancer Res BCR.* 4 de junio de 2015;17:79.
56. Li T, Sun L, Miller N, Nicklee T, Woo J, Hulse-Smith L, et al. The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* febrero de 2005;14(2):343-9.
57. Martin LJ, Boyd NF. Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res BCR.* 2008;10(1):201.
58. Hay ED. Extracellular matrix alters epithelial differentiation. *Curr Opin Cell Biol.* diciembre de 1993;5(6):1029-35.
59. Petersen OW, Rønnev-Jessen L, Howlett AR, Bissell MJ. Interaction with basement membrane serves to rapidly distinguish growth and differentiation pattern of normal and malignant human breast epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 de octubre de 1992;89(19):9064-8.
60. Provenzano PP, Inman DR, Eliceiri KW, Knittel JG, Yan L, Rueden CT, et al. Collagen density promotes mammary tumor initiation and progression. *BMC Med.* 28 de abril de 2008;6:11.
61. Cheng Q, Bilgin CC, Fonteney G, Chang H, Henderson M, Han J, et al. Stiffness of the microenvironment upregulates ERBB2 expression in 3D cultures of MCF10A within the range of mammographic density. *Sci Rep.* 7 de julio de 2016;6:28987.
62. Morris BA, Burkel B, Ponik SM, Fan J, Condeelis JS, Aguire-Ghiso JA, et al. Collagen Matrix Density Drives the Metabolic Shift in Breast Cancer Cells. *EBioMedicine.* noviembre de 2016;13:146-56.
63. Harvey JA, Santen RJ, Petroni GR, Bovbjerg VE, Smolkin ME, Sheriff FS, et al. Histologic changes in the breast with menopausal hormone therapy use: correlation with breast density, estrogen receptor, progesterone receptor, and proliferation indices. *Menopause N Y N.* febrero de 2008;15(1):67-73.
64. Gabrielson M, Chiesa F, Paulsson J, Strell C, Behmer C, Rönnow K, et al. Amount of stroma is associated with mammographic density and stromal expression of oestrogen receptor in normal breast tissues. *Breast Cancer Res Treat.* julio de 2016;158(2):253-61.

- 
65. Ghosh K, Hartmann LC, Reynolds C, Visscher DW, Brandt KR, Vierkant RA, et al. Association between mammographic density and age-related lobular involution of the breast. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de mayo de 2010;28(13):2207-12.
  66. Maskarinec G, Ju D, Horio D, Loo LWM, Hernandez BY. Involution of breast tissue and mammographic density. *Breast Cancer Res BCR*. 15 de diciembre de 2016;18(1):128.
  67. Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer*. mayo de 1976;37(5):2486-92.
  68. Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. junio de 1976;126(6):1130-7.
  69. Wolfe JN. Breast parenchymal patterns and their changes with age. *Radiology*. diciembre de 1976;121(3 Pt. 1):545-52.
  70. Burnside ES, Sickles EA, Bassett LW, Rubin DL, Lee CH, Ikeda DM, et al. The ACR BI-RADS experience: learning from history. *J Am Coll Radiol JACR*. diciembre de 2009;6(12):851-60.
  71. Boyd NF, Jensen HM, Cooke G, Han HL. Relationship between mammographic and histological risk factors for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 5 de agosto de 1992;84(15):1170-9.
  72. Byng JW, Boyd NF, Fishell E, Jong RA, Yaffe MJ. The quantitative analysis of mammographic densities. *Phys Med Biol*. octubre de 1994;39(10):1629-38.
  73. American College of Radiology. ACR BI-RADS ATLAS. Breast Imaging and Data System. 5.<sup>a</sup> ed. 2013.
  74. Llobet R, Pollán M, Antón J, Miranda-García J, Casals M, Martínez I, et al. Semi-automated and fully automated mammographic density measurement and breast cancer risk prediction. *Comput Methods Programs Biomed*. septiembre de 2014;116(2):105-15.
  75. Santen RJ, Boyd NF, Chlebowski RT, Cummings S, Cuzick J, Dowsett M, et al. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocr Relat Cancer*. junio de 2007;14(2):169-87.
  76. Byng JW, Yaffe MJ, Jong RA, Shumak RS, Lockwood GA, Tritchler DL, et al. Analysis of mammographic density and breast cancer risk from digitized mammograms. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. diciembre de 1998;18(6):1587-98.
  77. Byng JW, Boyd NF, Fishell E, Jong RA, Yaffe MJ. Automated analysis of mammographic densities. *Phys Med Biol*. mayo de 1996;41(5):909-23.



78. Jeffreys MHJ, Highnam R, Davey Smith G: Comparing a New Volumetric Breast Density Method (Volpara TM) to Cumulus. International Workshop on Digital Mammography 2010. 2010, Springer Berlin Heidelberg, Girona, Spain.
79. Li J, Szekely L, Eriksson L, Heddson B, Sundbom A, Czene K, et al. High-throughput mammographic-density measurement: a tool for risk prediction of breast cancer. *Breast Cancer Res BCR*. 30 de julio de 2012;14(4):R114.
80. Sovio U, Li J, Aitken Z, Humphreys K, Czene K, Moss S, et al. Comparison of fully and semi-automated area-based methods for measuring mammographic density and predicting breast cancer risk. *Br J Cancer*. 2 de abril de 2014;110(7):1908-16.
81. Eng A, Gallant Z, Shepherd J, McCormack V, Li J, Dowsett M, et al. Digital mammographic density and breast cancer risk: a case-control study of six alternative density assessment methods. *Breast Cancer Res BCR*. 20 de septiembre de 2014;16(5):439.
82. Kavanagh AM, Cawson J, Byrnes GB, Giles GG, Marr G, Tong B, et al. Hormone replacement therapy, percent mammographic density, and sensitivity of mammography. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. mayo de 2005;14(5):1060-4.
83. Pollán M, Llobet R, Miranda-García J, Antón J, Casals M, Martínez I, et al. Validation of DM-Scan, a computer-assisted tool to assess mammographic density in full-field digital mammograms. *SpringerPlus*. diciembre de 2013;2(1):242.
84. Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Almazán R, Ibáñez J, Ederra M, et al. Cancer screening in Spain. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mayo de 2010;21 Suppl 3:iii43-51.
85. Martínez Gómez I, Casals El Busto M, Antón Guirao J, Ruiz Perales F, Llobet Azpitarte R. Semiautomatic estimation of breast density with DM-Scan software. *Radiologia*. octubre de 2014;56(5):429-34.
86. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MRE, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med*. 19 de septiembre de 2002;347(12):886-94.
87. Boyd NF, Martin LJ, Rommens JM, Paterson AD, Minkin S, Yaffe MJ, et al. Mammographic density: a heritable risk factor for breast cancer. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2009;472:343-60.
88. Ziv E, Shepherd J, Smith-Bindman R, Kerlikowske K. Mammographic breast density and family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2 de abril de 2003;95(7):556-8.

- 
89. Pankow JS, Vachon CM, Kuni CC, King RA, Arnett DK, Grabrick DM, et al. Genetic analysis of mammographic breast density in adult women: evidence of a gene effect. *J Natl Cancer Inst.* 16 de abril de 1997;89(8):549-56.
  90. Hopper JL, Carlin JB. Familial aggregation of a disease consequent upon correlation between relatives in a risk factor measured on a continuous scale. *Am J Epidemiol.* 1 de noviembre de 1992;136(9):1138-47.
  91. Maskarinec G, Pagano I, Lurie G, Kolonel LN. A longitudinal investigation of mammographic density: the multiethnic cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* abril de 2006;15(4):732-9.
  92. Krishnan K, Baglietto L, Stone J, Simpson JA, Severi G, Evans C, et al. Longitudinal study of mammographic density measures that predict breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 6 de enero de 2017;
  93. Checka CM, Chun JE, Schnabel FR, Lee J, Toth H. The relationship of mammographic density and age: implications for breast cancer screening. *AJR Am J Roentgenol.* marzo de 2012;198(3):W292-295.
  94. Boyd N, Martin L, Stone J, Little L, Minkin S, Yaffe M. A longitudinal study of the effects of menopause on mammographic features. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* octubre de 2002;11(10 Pt 1):1048-53.
  95. Kelemen LE, Pankratz VS, Sellers TA, Brandt KR, Wang A, Janney C, et al. Age-specific trends in mammographic density: the Minnesota Breast Cancer Family Study. *Am J Epidemiol.* 1 de mayo de 2008;167(9):1027-36.
  96. McCormack VA, Perry NM, Vinnicombe SJ, Dos Santos Silva I. Changes and tracking of mammographic density in relation to Pike's model of breast tissue aging: a UK longitudinal study. *Int J Cancer.* 15 de julio de 2010;127(2):452-61.
  97. Ranasinghe C, Gamage P, Katulanda P, Andraweera N, Thilakarathne S, Tharanga P. Relationship between Body Mass Index (BMI) and body fat percentage, estimated by bioelectrical impedance, in a group of Sri Lankan adults: a cross sectional study. *BMC Public Health.* 3 de septiembre de 2013;13:797.
  98. Pollán M, Lope V, Miranda-García J, García M, Casanova F, Sánchez-Contador C, et al. Adult weight gain, fat distribution and mammographic density in Spanish pre- and post-menopausal women (DDM-Spain). *Breast Cancer Res Treat.* julio de 2012;134(2):823-38.

99. Woolcott CG, Cook LS, Courneya KS, Boyd NF, Yaffe MJ, Terry T, et al. Associations of overall and abdominal adiposity with area and volumetric mammographic measures among postmenopausal women. *Int J Cancer J Int Cancer*. 15 de julio de 2011;129(2):440-8.
100. Woolcott CG, Courneya KS, Boyd NF, Yaffe MJ, Terry T, McTiernan A, et al. Mammographic density change with 1 year of aerobic exercise among postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. abril de 2010;19(4):1112-21.
101. El-Bastawissi AY, White E, Mandelson MT, Taplin SH. Reproductive and hormonal factors associated with mammographic breast density by age (United States). *Cancer Causes Control CCC*. diciembre de 2000;11(10):955-63.
102. Vachon CM, Kuni CC, Anderson K, Anderson VE, Sellers TA. Association of mammographically defined percent breast density with epidemiologic risk factors for breast cancer (United States). *Cancer Causes Control CCC*. agosto de 2000;11(7):653-62.
103. Lope V, Pérez-Gómez B, Sánchez-Contador C, Santamariña MC, Moreo P, Vidal C, et al. Obstetric history and mammographic density: a population-based cross-sectional study in Spain (DDM-Spain). *Breast Cancer Res Treat*. abril de 2012;132(3):1137-46.
104. Isidoro B, Lope V, Whelan D, Pedraz C, Sánchez-Contador C, Santamariña C, et al. Use of hormone therapy and isoflavones and mammographic density in Spain. *Menopause N Y N*. mayo de 2016;23(5):556-64.
105. McCormack VA, dos Santos Silva I, De Stavola BL, Perry N, Vinnicombe S, Swerdlow AJ, et al. Life-course body size and perimenopausal mammographic parenchymal patterns in the MRC 1946 British birth cohort. *Br J Cancer*. 1 de septiembre de 2003;89(5):852-9.
106. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. junio de 2012;47(3):204-12.
107. Cabanes A, Pastor-Barriuso R, García-López M, Pedraz-Pingarrón C, Sánchez-Contador C, Vázquez Carrete JA, et al. Alcohol, tobacco, and mammographic density: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. agosto de 2011;129(1):135-47.
108. Jacobsen KK, Lynge E, Vejborg I, Tjønneland A, von Euler-Chelpin M, Andersen ZJ. Cigarette smoking and mammographic density in the Danish Diet, Cancer and Health cohort. *Cancer Causes Control CCC*. febrero de 2016;27(2):271-80.
109. Pike MC, Pearce CL, Wu AH. Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary. *Oncogene*. 23 de agosto de 2004;23(38):6379-91.

- 
110. Castelló A, Prieto L, Ederra M, Salas-Trejo D, Vidal C, Sánchez-Contador C, et al. Association between the Adherence to the International Guidelines for Cancer Prevention and Mammographic Density. *PloS One*. 2015;10(7):e0132684.
  111. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Painting, firefighting, and shiftwork. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum World Health Organ Int Agency Res Cancer*. 2010;98:9-764.
  112. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Población Activa (EPA). Variables de submuestra. Año 2015. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np968.pdf>.
  113. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Población Activa (EPA). Variables de submuestra. Año 2013. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np841.pdf>.
  114. Madrid-Valero JJ, Martínez-Selva JM, Ribeiro do Couto B, Sánchez-Romera JF, Ordoñana JR. Age and gender effects on the prevalence of poor sleep quality in the adult population. *Gac Sanit*. febrero de 2017;31(1):18-22.
  115. Escribano-Serrano J, Paya-Giner C, Méndez Esteban MI, Márquez-Ferrando M, Zarallo-Pérez A, Michán-Doña A. [Different methods used to estimate the prevalence of hypothyroidism, Cadiz, Spain]. *Rev Esp Salud Publica*. octubre de 2014;88(5):629-38.
  116. Hardin PE, Panda S. Circadian timekeeping and output mechanisms in animals. *Curr Opin Neurobiol*. octubre de 2013;23(5):724-31.
  117. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 25 de noviembre de 2016;354(6315):1008-15.
  118. Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:551-77.
  119. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. agosto de 2003;4(8):649-61.
  120. Takahashi JS, Hong H-K, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet*. octubre de 2008;9(10):764-75.
  121. Navara KJ, Nelson RJ. The dark side of light at night: physiological, epidemiological, and ecological consequences. *J Pineal Res*. octubre de 2007;43(3):215-24.

122. Claustrat B, Valatx J-L, Harthé C, Brun J. Effect of constant light on prolactin and corticosterone rhythms evaluated using a noninvasive urine sampling protocol in the rat. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* junio de 2008;40(6):398-403.
123. Son GH, Chung S, Choe HK, Kim H-D, Baik S-M, Lee H, et al. Adrenal peripheral clock controls the autonomous circadian rhythm of glucocorticoid by causing rhythmic steroid production. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 30 de diciembre de 2008;105(52):20970-5.
124. Kiessling S, Sollars PJ, Pickard GE. Light stimulates the mouse adrenal through a retinohypothalamic pathway independent of an effect on the clock in the suprachiasmatic nucleus. *PloS One.* 2014;9(3):e92959.
125. Park SY, Walker JJ, Johnson NW, Zhao Z, Lightman SL, Spiga F. Constant light disrupts the circadian rhythm of steroidogenic proteins in the rat adrenal gland. *Mol Cell Endocrinol.* 22 de mayo de 2013;371(1-2):114-23.
126. Versteeg RI, Serlie MJ, Kalsbeek A, la Fleur SE. Serotonin, a possible intermediate between disturbed circadian rhythms and metabolic disease. *Neuroscience.* 20 de agosto de 2015;301:155-67.
127. Dumont M, Paquet J. Progressive decrease of melatonin production over consecutive days of simulated night work. *Chronobiol Int.* diciembre de 2014;31(10):1231-8.
128. Stehle JH, von Gall C, Korf H-W. Melatonin: a clock-output, a clock-input. *J Neuroendocrinol.* abril de 2003;15(4):383-9.
129. Hill SM, Belancio VP, Dauchy RT, Xiang S, Brimer S, Mao L, et al. Melatonin: an inhibitor of breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* junio de 2015;22(3):R183-204.
130. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev.* febrero de 2005;9(1):11-24.
131. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* noviembre de 2006;57 Suppl 5:19-39.
132. Sanders DC, Chaturvedi AK, Hordinsky JR. Melatonin: aeromedical, toxicopharmacological, and analytical aspects. *J Anal Toxicol.* junio de 1999;23(3):159-67.
133. Chu J, Tu Y, Chen J, Tan D, Liu X, Pi R. Effects of melatonin and its analogues on neural stem cells. *Mol Cell Endocrinol.* 15 de enero de 2016;420:169-79.

- 
134. Schulmeister K, Weber M, Bogner W, Schernhammer E. Application of melatonin action spectra on practical lighting issues. In: Final Report. The Fifth International LRO Lighting Research Symposium, Light and Human Health, November 3–5, 2002. Report No. 1009370. Palo Alto, CA: The Electric Power Research Institute; 2004.
  135. Tan D-X, Zheng X, Kong J, Manchester LC, Hardeland R, Kim SJ, et al. Fundamental issues related to the origin of melatonin and melatonin isomers during evolution: relation to their biological functions. *Int J Mol Sci*. 9 de septiembre de 2014;15(9):15858-90.
  136. Di Bella G, Mascia F, Gualano L, Di Bella L. Melatonin anticancer effects: review. *Int J Mol Sci*. 2013;14(2):2410-30.
  137. Alvarez-García V, González A, Alonso-González C, Martínez-Campa C, Cos S. Regulation of vascular endothelial growth factor by melatonin in human breast cancer cells. *J Pineal Res*. mayo de 2013;54(4):373-80.
  138. Proietti S, Cucina A, Dobrowolny G, D'Anselmi F, Dinicola S, Masiello MG, et al. Melatonin down-regulates MDM2 gene expression and enhances p53 acetylation in MCF-7 cells. *J Pineal Res*. agosto de 2014;57(1):120-9.
  139. Sánchez-Sánchez AM, Martín V, García-Santos G, Rodríguez-Blanco J, Casado-Zapico S, Suarez-Garnacho S, et al. Intracellular redox state as determinant for melatonin antiproliferative vs cytotoxic effects in cancer cells. *Free Radic Res*. noviembre de 2011;45(11-12):1333-41.
  140. Cos S, González A, Martínez-Campa C, Mediavilla MD, Alonso-González C, Sánchez-Barceló EJ. Estrogen-signaling pathway: a link between breast cancer and melatonin oncostatic actions. *Cancer Detect Prev*. 2006;30(2):118-28.
  141. Cos S, Martínez-Campa C, Mediavilla MD, Sánchez-Barceló EJ. Melatonin modulates aromatase activity in MCF-7 human breast cancer cells. *J Pineal Res*. marzo de 2005;38(2):136-42.
  142. Jablonska K, Pula B, Zemla A, Owczarek T, Wojnar A, Rys J, et al. Expression of melatonin receptor MT1 in cells of human invasive ductal breast carcinoma. *J Pineal Res*. abril de 2013;54(3):334-45.
  143. Chia DJ. Minireview: mechanisms of growth hormone-mediated gene regulation. *Mol Endocrinol* Baltim Md. julio de 2014;28(7):1012-25.
  144. Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med*. 6 de enero de 2016;14:3.
  145. Akanji AO, Smith RJ. The insulin-like growth factor system, metabolic syndrome, and cardiovascular disease risk. *Metab Syndr Relat Disord*. febrero de 2012;10(1):3-13.

146. Ritsche K, Nindl BC, Wideman L. Exercise-Induced growth hormone during acute sleep deprivation. *Physiol Rep*. 1 de octubre de 2014;2(10).
147. Brandenberger G, Gronfier C, Chapotot F, Simon C, Piquard F. Effect of sleep deprivation on overall 24 h growth-hormone secretion. *Lancet Lond Engl*. 21 de octubre de 2000;356(9239):1408.
148. Brun J, Chamba G, Khalfallah Y, Girard P, Boissy I, Bastuji H, et al. Effect of modafinil on plasma melatonin, cortisol and growth hormone rhythms, rectal temperature and performance in healthy subjects during a 36 h sleep deprivation. *J Sleep Res*. junio de 1998;7(2):105-14.
149. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet Lond Engl*. 9 de mayo de 1998;351(9113):1393-6.
150. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol*. junio de 2010;11(6):530-42.
151. Diorio C, Pollak M, Byrne C, Mâsse B, Hébert-Croteau N, Yaffe M, et al. Insulin-like growth factor-I, IGF-binding protein-3, and mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. mayo de 2005;14(5):1065-73.
152. Frydenberg H, Flote VG, Iversen A, Finstad SE, Furberg A-S, Torjesen PA, et al. Insulin-like growth factor-1, growth hormone, and daily cycling estrogen are associated with mammographic density in premenopausal women. *Cancer Causes Control CCC*. julio de 2014;25(7):891-903.
153. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst*. 17 de octubre de 2001;93(20):1563-8.
154. Åkerstedt T, Knutsson A, Narusyte J, Svedberg P, Kecklund G, Alexanderson K. Night work and breast cancer in women: a Swedish cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(4):e008127.
155. Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiol Camb Mass*. enero de 2006;17(1):108-11.
156. Knutsson A, Alfredsson L, Karlsson B, Åkerstedt T, Fransson EI, Westerholm P, et al. Breast cancer among shift workers: results of the WOLF longitudinal cohort study. *Scand J Work Environ Health*. 1 de marzo de 2013;39(2):170-7.

- 
157. Pronk A, Ji B-T, Shu X-O, Xue S, Yang G, Li H-L, et al. Night-shift work and breast cancer risk in a cohort of Chinese women. *Am J Epidemiol*. 1 de mayo de 2010;171(9):953-9.
  158. Koppes LLJ, Geuskens GA, Pronk A, Vermeulen RCH, de Vroome EMM. Night work and breast cancer risk in a general population prospective cohort study in The Netherlands. *Eur J Epidemiol*. agosto de 2014;29(8):577-84.
  159. Hansen J, Lassen CF. Nested case-control study of night shift work and breast cancer risk among women in the Danish military. *Occup Environ Med*. agosto de 2012;69(8):551-6.
  160. Hansen J, Stevens RG. Case-control study of shift-work and breast cancer risk in Danish nurses: impact of shift systems. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. julio de 2012;48(11):1722-9.
  161. Davis S, Mirick DK, Chen C, Stanczyk FZ. Night shift work and hormone levels in women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. abril de 2012;21(4):609-18.
  162. Grundy A, Richardson H, Burstyn I, Lohrisch C, SenGupta SK, Lai AS, et al. Increased risk of breast cancer associated with long-term shift work in Canada. *Occup Environ Med*. diciembre de 2013;70(12):831-8.
  163. Li W, Ray RM, Thomas DB, Davis S, Yost M, Breslow N, et al. Shift work and breast cancer among women textile workers in Shanghai, China. *Cancer Causes Control CCC*. enero de 2015;26(1):143-50.
  164. Jia Y, Lu Y, Wu K, Lin Q, Shen W, Zhu M, et al. Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Epidemiol*. junio de 2013;37(3):197-206.
  165. Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CCH, Leung SL, Wu C, et al. A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. noviembre de 2013;24(11):2724-32.
  166. Ijaz S, Verbeek J, Seidler A, Lindbohm M-L, Ojajärvi A, Orsini N, et al. Night-shift work and breast cancer--a systematic review and meta-analysis. *Scand J Work Environ Health*. 1 de septiembre de 2013;39(5):431-47.
  167. Kamdar BB, Tergas AI, Mateen FJ, Bhayani NH, Oh J. Night-shift work and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. febrero de 2013;138(1):291-301.
  168. He C, Anand ST, Ebell MH, Vena JE, Robb SW. Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. julio de 2015;88(5):533-47.
-



169. Lin X, Chen W, Wei F, Ying M, Wei W, Xie X. Night-shift work increases morbidity of breast cancer and all-cause mortality: a meta-analysis of 16 prospective cohort studies. *Sleep Med.* noviembre de 2015;16(11):1381-7.
170. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. septiembre de 2005;41(13):2023-32.
171. Travis RC, Balkwill A, Fensom GK, Appleby PN, Reeves GK, Wang X-S, et al. Night Shift Work and Breast Cancer Incidence: Three Prospective Studies and Meta-analysis of Published Studies. *J Natl Cancer Inst.* diciembre de 2016;108(12).
172. Peplonska B, Bukowska A, Sobala W, Reszka E, Gromadzinska J, Wasowicz W, et al. Rotating night shift work and mammographic density. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* julio de 2012;21(7):1028-37.
173. Blask DE, Hill SM, Dauchy RT, Xiang S, Yuan L, Duplessis T, et al. Circadian regulation metabolic signaling mechanisms of human breast cancer growth by the nocturnal melatonin signal and the consequences of its disruption by light at night. *J Pineal Res.* octubre de 2011;51(3):259-69.
174. Wu AH, Wang R, Koh W-P, Stanczyk FZ, Lee H-P, Yu MC. Sleep duration, melatonin and breast cancer among Chinese women in Singapore. *Carcinogenesis.* junio de 2008;29(6):1244-8.
175. Haus EL, Smolensky MH. Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev.* agosto de 2013;17(4):273-84.
176. Dimitrov S, Lange T, Tieken S, Fehm HL, Born J. Sleep associated regulation of T helper 1/T helper 2 cytokine balance in humans. *Brain Behav Immun.* julio de 2004;18(4):341-8.
177. Klein KE, Wegmann HM, Athanassenas G, Hohlweck H, Kuklinski P. Air operations and circadian performance rhythms. *Aviat Space Environ Med.* marzo de 1976;47(3):221-30.
178. van Leeuwen WMA, Lehto M, Karisola P, Lindholm H, Luukkonen R, Sallinen M, et al. Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. *PloS One.* 2009;4(2):e4589.
179. Lange T, Dimitrov S, Fehm H-L, Westermann J, Born J. Shift of monocyte function toward cellular immunity during sleep. *Arch Intern Med.* 18 de septiembre de 2006;166(16):1695-700.
180. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev.* junio de 2007;11(3):163-78.

181. Verkasalo PK, Lillberg K, Stevens RG, Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, et al. Sleep duration and breast cancer: a prospective cohort study. *Cancer Res.* 15 de octubre de 2005;65(20):9595-600.
182. Gu F, Xiao Q, Chu LW, Yu K, Matthews CE, Hsing AW, et al. Sleep Duration and Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort. *PloS One.* 2016;11(9):e0161561.
183. Girschik J, Heyworth J, Fritschi L. Self-reported sleep duration, sleep quality, and breast cancer risk in a population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 15 de febrero de 2013;177(4):316-27.
184. Kakizaki M, Kuriyama S, Sone T, Ohmori-Matsuda K, Hozawa A, Nakaya N, et al. Sleep duration and the risk of breast cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer.* 4 de noviembre de 2008;99(9):1502-5.
185. McElroy JA, Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Egan KM. Duration of sleep and breast cancer risk in a large population-based case-control study. *J Sleep Res.* septiembre de 2006;15(3):241-9.
186. Pinheiro SP, Schernhammer ES, Tworoger SS, Michels KB. A prospective study on habitual duration of sleep and incidence of breast cancer in a large cohort of women. *Cancer Res.* 15 de mayo de 2006;66(10):5521-5.
187. Qian X, Brinton LA, Schairer C, Matthews CE. Sleep duration and breast cancer risk in the Breast Cancer Detection Demonstration Project follow-up cohort. *Br J Cancer.* 3 de febrero de 2015;112(3):567-71.
188. Vogtmann E, Levitan EB, Hale L, Shikany JM, Shah NA, Endeshaw Y, et al. Association between sleep and breast cancer incidence among postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Sleep.* 1 de octubre de 2013;36(10):1437-44.
189. Wu AH, Stanczyk FZ, Wang R, Koh W-P, Yuan J-M, Yu MC. Sleep duration, spot urinary 6-sulfatoxymelatonin levels and risk of breast cancer among Chinese women in Singapore. *Int J Cancer J Int Cancer.* 15 de febrero de 2013;132(4):891-6.
190. Xiao Q, Signorello LB, Brinton LA, Cohen SS, Blot WJ, Matthews CE. Sleep duration and breast cancer risk among black and white women. *Sleep Med.* abril de 2016;20:25-9.
191. Wang P, Ren F-M, Lin Y, Su F-X, Jia W-H, Su X-F, et al. Night-shift work, sleep duration, daytime napping, and breast cancer risk. *Sleep Med.* abril de 2015;16(4):462-8.
192. Khawaja A, Rao S, Li L, Thompson CL. Sleep duration and breast cancer phenotype. *J Cancer Epidemiol.* 2013;2013:467927.

193. Hurley S, Goldberg D, Bernstein L, Reynolds P. Sleep duration and cancer risk in women. *Cancer Causes Control CCC*. julio de 2015;26(7):1037-45.
194. Sturgeon SR, Doherty A, Reeves KW, Bigelow C, Stanczyk FZ, Ockene JK, et al. Urinary levels of melatonin and risk of postmenopausal breast cancer: women's health initiative observational cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. abril de 2014;23(4):629-37.
195. Qin Y, Zhou Y, Zhang X, Wei X, He J. Sleep duration and breast cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*. 1 de marzo de 2014;134(5):1166-73.
196. Yang W-S, Deng Q, Fan W-Y, Wang W-Y, Wang X. Light exposure at night, sleep duration, melatonin, and breast cancer: a dose-response analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. julio de 2014;23(4):269-76.
197. Erren TC, Morfeld P, Foster RG, Reiter RJ, Groß JV, Westermann IK. Sleep and cancer: Synthesis of experimental data and meta-analyses of cancer incidence among some 1,500,000 study individuals in 13 countries. *Chronobiol Int*. 2016;33(4):325-50.
198. Lu Y, Tian N, Yin J, Shi Y, Huang Z. Association between sleep duration and cancer risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PloS One*. 2013;8(9):e74723.
199. Liang J-A, Sun L-M, Muo C-H, Sung F-C, Chang S-N, Kao C-H. Non-apnea sleep disorders will increase subsequent liver cancer risk--a nationwide population-based cohort study. *Sleep Med*. agosto de 2012;13(7):869-74.
200. Yang Y, Liu J, Gu R, Hu Y, Liu F, Yun M, et al. Influence of factors on mammographic density in premenopausal Chinese women. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. julio de 2016;25(4):306-11.
201. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99:39-51.
202. Harrison - Larry Jameson JJ, Mandel SJ, Weetman AP. Trastornos de la glándula tiroides. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 19e New York, NY: McGraw-Hill.
203. Hegedüs L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am*. junio de 2001;30(2):339-360, viii-ix.
204. Cooper DS, Ladenson PW. Chapter 7. The Thyroid Gland. In: Gardner DG, Shoback D. eds. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 9e New York, NY: McGraw-Hill; 2011.

- 
205. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* julio de 2001;81(3):1097-142.
206. Inzerillo AM, Zaidi M, Huang CLH. Calcitonin: the other thyroid hormone. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* septiembre de 2002;12(9):791-8.
207. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res.* octubre de 2002;53(4):865-71.
208. Melmed S, Kleinberg D (2003) Anterior Pituitary. In: Reed larsen P, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. SAUDERS An imprint of Elsevier Science. pp. 177-279.
209. De Sibio MT, de Oliveira M, Moretto FCF, Olimpio RMC, Conde SJ, Luvizon AC, et al. Triiodothyronine and breast cancer. *World J Clin Oncol.* 10 de agosto de 2014;5(3):503-8.
210. Marinò M, McCluskey RT. Role of thyroglobulin endocytic pathways in the control of thyroid hormone release. *Am J Physiol Cell Physiol.* noviembre de 2000;279(5):C1295-1306.
211. Kopp P. The TSH receptor and its role in thyroid disease. *Cell Mol Life Sci CMLS.* agosto de 2001;58(9):1301-22.
212. Heuer H, Visser TJ. Minireview: Pathophysiological importance of thyroid hormone transporters. *Endocrinology.* marzo de 2009;150(3):1078-83.
213. Biondi B, Wartofsky L. Combination treatment with T4 and T3: toward personalized replacement therapy in hypothyroidism? *J Clin Endocrinol Metab.* julio de 2012;97(7):2256-71.
214. Tosovic A, Becker C, Bondeson A-G, Bondeson L, Ericsson U-B, Malm J, et al. Prospectively measured thyroid hormones and thyroid peroxidase antibodies in relation to breast cancer risk. *Int J Cancer.* 1 de noviembre de 2012;131(9):2126-33.
215. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet Lond Engl.* 4 de octubre de 2008;372(9645):1251-62.
216. World Health Organization, UNICEF, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Iodine Deficiency in Europe: A continuing public health problem. 2007. Disponible en: [https://www.who.int/nutrition/publications/VMNIS\\_iodine\\_deficiency\\_in\\_europe.pdf](https://www.who.int/nutrition/publications/VMNIS_iodine_deficiency_in_europe.pdf).
217. Scientific Committee on Food (2002). Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of iodine.
-

218. Commission Directive 2008/100/EC of 28 October 2008 amending Council Directive 90/496/EEC on nutrition labelling for foodstuffs as regards recommended daily allowances, energy conversion factors and definitions. OJ L 285, p. 9–12.
219. World Health Organization. UNICEF, ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. 2001.
220. Institute of Medicine Food and Nutrition Board 2006 Dietary Reference Intakes. National Academy Press, Washington, DC.
221. Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global iodine nutrition: Where do we stand in 2013? *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* mayo de 2013;23(5):523-8.
222. Boletín Oficial del Estado número 130, de 1 de junio de 1983. Real Decreto 1424/1983, de 27 de abril, por el que se aprueba la Reglamentación Técnico-Sanitaria para la obtención, circulación y venta de la sal y salmueras comestibles. BOE-A-1983-15544.
223. Donnay S, Vila L, Task force on disorders related to iodine deficiency and thyroid dysfunction. Eradication of iodine deficiency in Spain. Close, but not there yet. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr.* octubre de 2012;59(8):471-3.
224. Capdevila Bert R, Marsal Mora JR, Pujol Salud J, Anguera Farran R. Prevalence study of iodine deficiency in a 6-year-old school population. *An Pediatr Barc Spain* 2003. mayo de 2010;72(5):331-8.
225. Delgado E, Díaz-Cadorniga FJ, Tartón T, Bobis ML, Valdés MM, Méndez A. Erradicación de los trastornos por deficiencia de yodo en Asturias (España): 18 años de yodoprofilaxis con sal. *Endocrinol Nutr.* :492-6.
226. Soriguer F, García-Fuentes E, Gutierrez-Repiso C, Rojo-Martínez G, Velasco I, Goday A, et al. Iodine intake in the adult population. Di@bet.es study. *Clin Nutr Edinb Scotl.* diciembre de 2012;31(6):882-8.
227. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* noviembre de 2002;8(6):457-69.
228. Vanderpump MPJ . Braverman LE , Utiger RD . The epidemiology of thyroid diseases , Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text , 2005 9th edn Philadelphia JB Lippincott-Raven (pg. 398 -496 ).

- 
229. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* marzo de 2014;99(3):923-31.
230. Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, Lillo JA, Garcia-Fuentes E, Perez-Valero V, et al. Population-Based National Prevalence of Thyroid Dysfunction in Spain and Associated Factors: Di@bet.es Study. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* febrero de 2017;27(2):156-66.
231. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *The Lancet.* 6 de marzo de 2004;363(9411):793-803.
232. Li M, Eastman CJ. The changing epidemiology of iodine deficiency. *Nat Rev Endocrinol.* 3 de abril de 2012;8(7):434-40.
233. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet Lond Engl.* 27 de agosto de 2016;388(10047):906-18.
234. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen LB, Perrild H, Andersen S, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* febrero de 2010;24(1):13-27.
235. Iglesias P, Dévora O, García J, Tajada P, García-Arévalo C, Díez JJ. Severe hyperthyroidism: aetiology, clinical features and treatment outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* abril de 2010;72(4):551-7.
236. Sergio Valdés, Cristina Maldonado-Araque, María José Tapia, Ana Lago, Vidal Perez-Valero, Albert Goday, y cols. Prevalence of thyroid dysfunction in Spain: diabetes study. *Endocrine Abstracts* (2015) 37 EP1002. DOI:10.1530/endoabs.37.EP1002. Disponible en: <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0037/ea0037EP1002.htm>.
237. Alexander EK, Chan-Smutko G, Saksena MA, Popa I. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 19-2013. A 35-year-old woman with recurrent goiter and ductal carcinoma of the breast. *N Engl J Med.* 20 de junio de 2013;368(25):2416-24.
238. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* mayo de 2014;13(4-5):391-7.
239. Weetman AP: Thyroid disease. In *The Autoimmune Disease*. Edited by: Rose NR, Mackay IR. Elsevier; 2006:467–482.
240. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* julio de 1995;43(1):55-68.
-

241. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol*. septiembre de 1997;84(3):223-43.
242. Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Thyroid nodules: A guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas*. febrero de 2017;96:1-9.
243. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician*. 1 de febrero de 2003;67(3):559-66.
244. Lope Carvajal, V.; Pollán Santamaría, M.; Pérez Gómez, B.; Aragonés Sanz, N.; Suárez Rodríguez, B.; Carrasco Gimeno, J.M.; y cols. Incidencia y mortalidad por cáncer de tiroides en España. *Boletín Epidemiológico Semanal*, 2004 Julio-Agosto; 12 (15): 161-164.
245. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. enero de 2016;26(1):1-133.
246. Supervivencia de cáncer en España, 2000-2007. Jaume Galceran, Marià Carulla, Antonio Mateos, José Ramón Quirós, Araceli Alemán, Dolores Rojas, Ana Torrella, Matilde Chico, Marisa Vicente, José María Díaz, Manuel Errezola, Rafael Marcos-Gragera, María José Sánchez, Josefina Perucha, Maria Ramos, Carmen Navarro, Eva Ardanaz, Pilar Rodrigo, Rafael Peris. *Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)*, 2014.
247. López-Barahona M, Fialka I, González-Sancho JM, Asunción M, González M, Iglesias T, et al. Thyroid hormone regulates stromelysin expression, protease secretion and the morphogenetic potential of normal polarized mammary epithelial cells. *EMBO J*. 15 de marzo de 1995;14(6):1145-55.
248. Vonderhaar BK, Tang E, Lyster RR, Nascimento MC. Thyroid hormone regulation of epidermal growth factor receptor levels in mouse mammary glands. *Endocrinology*. agosto de 1986;119(2):580-5.
249. Conde I, Paniagua R, Zamora J, Blánquez MJ, Fraile B, Ruiz A, et al. Influence of thyroid hormone receptors on breast cancer cell proliferation. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. enero de 2006;17(1):60-4.
250. Dinda S, Sanchez A, Moudgil V. Estrogen-like effects of thyroid hormone on the regulation of tumor suppressor proteins, p53 and retinoblastoma, in breast cancer cells. *Oncogene*. 24 de enero de 2002;21(5):761-8.

- 
251. Sachdev D, Yee D. The IGF system and breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 9 de enero de 2001;8(3):197-209.
252. Ursin G, London S, Stanczyk FZ, Gentzschein E, Paganini-Hill A, Ross RK, et al. A pilot study of urinary estrogen metabolites (16alpha-OHE1 and 2-OHE1) in postmenopausal women with and without breast cancer. *Environ Health Perspect*. abril de 1997;105 Suppl 3:601-5.
253. Park JW, Zhao L, Cheng S-Y. Inhibition of estrogen-dependent tumorigenesis by the thyroid hormone receptor  $\beta$  in xenograft models. *Am J Cancer Res*. 2013;3(3):302-11.
254. Santin AP, Furlanetto TW. Role of estrogen in thyroid function and growth regulation. *J Thyroid Res*. 2011;2011:875125.
255. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2: 104-7.
256. Angelousi AG, Anagnostou VK, Stamatakis MK, Georgiopoulos GA, Kontzoglou KC. Mechanisms in endocrinology: primary HT and risk for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. marzo de 2012;166(3):373-81.
257. Hardefeldt PJ, Eslick GD, Edirimanne S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. junio de 2012;133(3):1169-77.
258. Khan SR, Chaker L, Ruiter R, Aerts JGJV, Hofman A, Dehghan A, et al. Thyroid Function and Cancer Risk: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab*. diciembre de 2016;101(12):5030-6.
259. Gago-Dominguez M, Castelao JE. Role of lipid peroxidation and oxidative stress in the association between thyroid diseases and breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. noviembre de 2008;68(2):107-14.
260. Moeller LC, Führer D. Thyroid hormone, thyroid hormone receptors, and cancer: a clinical perspective. *Endocr Relat Cancer*. abril de 2013;20(2):R19-29.
261. Kuijpers JLP, Nyklíček I, Louwman MWJ, Weetman TAP, Pop VJM, Coebergh J-WW. Hypothyroidism might be related to breast cancer in post-menopausal women. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. noviembre de 2005;15(11):1253-9.
262. Søgaard M, Farkas DK, Ehrenstein V, Jørgensen JOL, Dekkers OM, Sørensen HT. Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol*. abril de 2016;174(4):409-14.
-



263. Red de Programas de Cribado de Cáncer. Resultados de Progrmas de Cribado de Mama. Indicadores de proceso y resultado 2009. Disponible en: [http://www.cribadocancer.es/images/archivos/Resultados%20de%20los%20Programas%20de%20Cribado%20de%20Cancer%20de%20Mama\\_%20Año%202009.pdf](http://www.cribadocancer.es/images/archivos/Resultados%20de%20los%20Programas%20de%20Cribado%20de%20Cancer%20de%20Mama_%20Año%202009.pdf).
264. Vioque J, Weinbrenner T, Asensio L, Castelló A, Young IS, Fletcher A. Plasma concentrations of carotenoids and vitamin C are better correlated with dietary intake in normal weight than overweight and obese elderly subjects. *Br J Nutr.* mayo de 2007;97(5):977-86.
265. Vioque J. Validez de la evaluación de la ingesta dietética. In: L SM, J AB, editors. *Nutrición y Salud Pública Métodos, bases científicas y aplicaciones* 2ª edition. Barcelona: Mason-Elsevier; 2006, pp. 199-210.
266. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud 2011 – 2012. Principales resultados.
267. Harvey JA, Bovbjerg VE. Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk. *Radiology.* enero de 2004;230(1):29-41.
268. Pettersson A, Hankinson SE, Willett WC, Lagiou P, Trichopoulos D, Tamimi RM. Nondense mammographic area and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res BCR.* 21 de octubre de 2011;13(5):R100.
269. Stone J, Ding J, Warren RM, Duffy SW, Hopper JL. Using mammographic density to predict breast cancer risk: dense area or percentage dense area. *Breast Cancer Res BCR.* 2010;12(6):R97.
270. Boyd N, Martin L, Gunasekara A, Melnichouk O, Maudsley G, Peressotti C, et al. Mammographic density and breast cancer risk: evaluation of a novel method of measuring breast tissue volumes. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* junio de 2009;18(6):1754-62.
271. Aitken Z, McCormack VA, Highnam RP, Martin L, Gunasekara A, Melnichouk O, et al. Screen-film mammographic density and breast cancer risk: a comparison of the volumetric standard mammogram form and the interactive threshold measurement methods. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* febrero de 2010;19(2):418-28.
272. Stuedal A, Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Does breast size modify the association between mammographic density and breast cancer risk? *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* marzo de 2008;17(3):621-7.

- 
273. Lokate M, Kallenberg MGJ, Karssemeijer N, Van den Bosch MAAJ, Peeters PHM, Van Gils CH. Volumetric breast density from full-field digital mammograms and its association with breast cancer risk factors: a comparison with a threshold method. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* diciembre de 2010;19(12):3096-105.
274. Dickerman B, Liu J. Does Current Scientific Evidence Support a Link Between Light at Night and Breast Cancer Among Female Night-Shift Nurses? Review of Evidence and Implications for Occupational and Environmental Health Nurses. *Workplace Health Saf.* junio de 2012;60(6):273-281; quiz 282.
275. Fritschi L, Glass DC, Heyworth JS, Aronson K, Girschik J, Boyle T, et al. Hypotheses for mechanisms linking shiftwork and cancer. *Med Hypotheses.* septiembre de 2011;77(3):430-6.
276. Liu R, Jacobs DI, Hansen J, Fu A, Stevens RG, Zhu Y. Aberrant methylation of miR-34b is associated with long-term shiftwork: a potential mechanism for increased breast cancer susceptibility. *Cancer Causes Control CCC.* febrero de 2015;26(2):171-8.
277. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer.* septiembre de 2007;7(9):684-700.
278. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer.* mayo de 2014;14(5):342-57.
279. García-Arenzana N, Navarrete-Muñoz EM, Vázquez-Carrete JA, Moreno MP, Vidal C, Salas D, et al. Compliance with current dietary recommendations and geographical variability of diet in women participating in 7 screening programs for breast cancer in Spain. *Nutr Hosp.* agosto de 2011;26(4):863-73.
280. Federación Española de Sociedades de Nutrición Alimentación y Dietética (FESNAD). Ingestas dietéticas de referencia (IDR) para la población española. EUNSA, editor. Pamplona, 2010.
281. Ortega RM, Mena MC, Faci M, Santana JF, Serra-Majem L. Vitamin status in different groups of the Spanish population: a meta-analysis of national studies performed between 1990 and 1999. *Public Health Nutr.* diciembre de 2001;4(6A):1325-9.
282. Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Salvador G, Jover L, Raidó B, Ngo J, et al. Trends in energy and nutrient intake and risk of inadequate intakes in Catalonia, Spain (1992-2003). *Public Health Nutr.* noviembre de 2007;10(11A):1354-67.
283. Puttonen S, Härmä M, Hublin C. Shift work and cardiovascular disease - pathways from circadian stress to morbidity. *Scand J Work Environ Health.* marzo de 2010;36(2):96-108.
-

284. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, Thun MJ. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 17 de abril de 2013;105(8):515-25.
285. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. enero de 2016;52:138-54.
286. Stevens RG, Hansen J, Costa G, Haus E, Kauppinen T, Aronson KJ, et al. Considerations of circadian impact for defining 'shift work' in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occup Environ Med.* 2 de enero de 2011;68(2):154-62.
287. Arendt J. Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology. *Rev Reprod.* enero de 1998;3(1):13-22.
288. Wehr TA. The durations of human melatonin secretion and sleep respond to changes in daylength (photoperiod). *J Clin Endocrinol Metab.* diciembre de 1991;73(6):1276-80.
289. Pérez JAM, Garcia FC, Palacios S, Pérez M. Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women. *Maturitas.* 20 de enero de 2009;62(1):30-6.
290. Bruyneel M. Sleep disturbances in menopausal women: Aetiology and practical aspects. *Maturitas.* julio de 2015;81(3):406-9.
291. Nagata C, Matsubara T, Hara T, Fujita H, Nagao Y, Yamamoto S, et al. Urinary 6-sulfatoxymelatonin and mammographic density in Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* noviembre de 2007;16(11):2509-12.
292. Cairns BJ, Travis RC, Wang X-S, Reeves GK, Green J, Beral V. A short-term increase in cancer risk associated with daytime napping is likely to reflect pre-clinical disease: prospective cohort study. *Br J Cancer.* 24 de julio de 2012;107(3):527-30.
293. Bao Y-P, Han Y, Ma J, Wang R-J, Shi L, Wang T-Y, et al. Cooccurrence and bidirectional prediction of sleep disturbances and depression in older adults: Meta-analysis and systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 6 de febrero de 2017;75:257-73.
294. Gruber J, Harvey AG, Wang PW, Brooks JO, Thase ME, Sachs GS, et al. Sleep functioning in relation to mood, function, and quality of life at entry to the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Affect Disord.* abril de 2009;114(1-3):41-9.

- 
295. Urban RJ, Veldhuis JD. A selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine hydrochloride, modulates the pulsatile release of prolactin in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* enero de 1991;164(1 Pt 1):147-52.
296. Greendale GA, Huang M-H, Ursin G, Ingles S, Stanczyk F, Crandall C, et al. Serum prolactin levels are positively associated with mammographic density in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat.* noviembre de 2007;105(3):337-46.
297. Rice MS, Tworoger SS, Bertrand KA, Hankinson SE, Rosner BA, Feeney YB, et al. Immunoassay and Nb2 lymphoma bioassay prolactin levels and mammographic density in premenopausal and postmenopausal women the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Res Treat.* enero de 2015;149(1):245-53.
298. Brown SB, Hankinson SE, Arcaro KF, Qian J, Reeves KW. Depression, Antidepressant Use, and Postmenopausal Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* enero de 2016;25(1):158-64.
299. Chubak J, Bowles EJA, Terry MB, Trentham-Dietz A, Buist DSM. Antidepressant medications and change in mammographic density in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* febrero de 2009;18(2):676-9.
300. Patel SR, Blackwell T, Ancoli-Israel S, Stone KL, Osteoporotic Fractures in Men-MrOS Research Group. Sleep characteristics of self-reported long sleepers. *Sleep.* 1 de mayo de 2012;35(5):641-8.
301. Segura-Jiménez V, Camiletti-Moirón D, Munguía-Izquierdo D, Álvarez-Gallardo IC, Ruiz JR, Ortega FB, et al. Agreement between self-reported sleep patterns and actigraphy in fibromyalgia and healthy women. *Clin Exp Rheumatol.* febrero de 2015;33(1 Suppl 88):S58-67.
302. Lin H-Y, Glinsky GV, Mousa SA, Davis PJ. Thyroid hormone and anti-apoptosis in tumor cells. *Oncotarget.* 20 de junio de 2015;6(17):14735-43.
303. González-Sancho JM, García V, Bonilla F, Muñoz A. Thyroid hormone receptors/THR genes in human cancer. *Cancer Lett.* 31 de marzo de 2003;192(2):121-32.
304. Shao ZM, Sheikh MS, Rishi AK, Dawson MI, Li XS, Wilber JF, et al. Thyroid hormone enhancement of estradiol stimulation of breast carcinoma proliferation. *Exp Cell Res.* mayo de 1995;218(1):1-8.
305. Aranda A, Martínez-Iglesias O, Ruiz-Llorente L, García-Carpizo V, Zambrano A. Thyroid receptor: roles in cancer. *Trends Endocrinol Metab TEM.* septiembre de 2009;20(7):318-24.
-

306. Davis FB, Mousa SA, O'Connor L, Mohamed S, Lin H-Y, Cao HJ, et al. Proangiogenic action of thyroid hormone is fibroblast growth factor-dependent and is initiated at the cell surface. *Circ Res.* 11 de junio de 2004;94(11):1500-6.
307. Cengiz O, Bozkurt B, Unal B, Yildirim O, Karabeyoglu M, Eroglu A, et al. The relationship between prognostic factors of breast cancer and thyroid disorders in Turkish women. *J Surg Oncol.* 15 de julio de 2004;87(1):19-25.
308. Smyth PP, Smith DF, McDermott EW, Murray MJ, Geraghty JG, O'Higgins NJ. A direct relationship between thyroid enlargement and breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* marzo de 1996;81(3):937-41.
309. Iglesias P, Bayón C, Méndez J, Gancedo PG, Grande C, Díez JJ. Serum insulin-like growth factor type 1, insulin-like growth factor-binding protein-1, and insulin-like growth factor-binding protein-3 concentrations in patients with thyroid dysfunction. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* noviembre de 2001;11(11):1043-8.
310. Kimura T, Dumont JE, Fusco A, Golstein J. Insulin and TSH promote growth in size of PC Cl3 rat thyroid cells, possibly via a pathway different from DNA synthesis: comparison with FRTL-5 cells. *Eur J Endocrinol.* enero de 1999;140(1):94-103.
311. Adami HO, Rimsten A, Thorén L, Vegelius J, Wide L. Thyroid disease and function in breast cancer patients and non-hospitalized controls evaluated by determination of TSH, T3, rT3 and T4 levels in serum. *Acta Chir Scand.* 1978;144(2):89-97.
312. Simon MS, Tang M-TC, Bernstein L, Norman SA, Weiss L, Burkman RT, et al. Do thyroid disorders increase the risk of breast cancer? *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* diciembre de 2002;11(12):1574-8.
313. Talamini R, Franceschi S, Favero A, Negri E, Parazzini F, La Vecchia C. Selected medical conditions and risk of breast cancer. *Br J Cancer.* 1997;75(11):1699-703.
314. Andersson M, De Benoist B, Darnton-Hill I, Delange F. Iodine deficiency in Europe: a continuing public health problem. Geneva: World Health Organization; 2007.
315. Giani C, Fierabracci P, Bonacci R, Gigliotti A, Campani D, De Negri F, et al. Relationship between breast cancer and thyroid disease: relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* marzo de 1996;81(3):990-4.
316. Gogas J, Kouskos E, Tseleni-Balafouta S, Markopoulos C, Revenas K, Gogas G, et al. Autoimmune thyroid disease in women with breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* noviembre de 2001;27(7):626-30.

- 
317. Turken O, NarIn Y, DemIrbas S, Onde ME, Sayan O, KandemIr EG, et al. Breast cancer in association with thyroid disorders. *Breast Cancer Res BCR*. 2003;5(5):R110-113.
318. Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, Roncella M, Fustaino L, Mammoli C, et al. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. *Eur J Endocrinol*. mayo de 2006;154(5):645-9.
319. Smyth PP, Shering SG, Kilbane MT, Murray MJ, McDermott EW, Smith DF, et al. Serum thyroid peroxidase autoantibodies, thyroid volume, and outcome in breast carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. agosto de 1998;83(8):2711-6.
320. Fiore E, Giustarini E, Mammoli C, Fragomeni F, Campani D, Muller I, et al. Favorable predictive value of thyroid autoimmunity in high aggressive breast cancer. *J Endocrinol Invest*. octubre de 2007;30(9):734-8.
321. Jiskra J, Barkmanova J, Limanova Z, Lánská V, Smutek D, Potlukova E, et al. Thyroid autoimmunity occurs more frequently in women with breast cancer compared to women with colorectal cancer and controls but it has no impact on relapse-free and overall survival. *Oncol Rep*. diciembre de 2007;18(6):1603-11.
322. Farahati J, Roggenbuck D, Gilman E, Schütte M, Jagminaite E, Seyed Zakavi R, et al. Anti-thyroid peroxidase antibodies are associated with the absence of distant metastases in patients with newly diagnosed breast cancer. *Clin Chem Lab Med*. abril de 2012;50(4):709-14.
323. Sarlis NJ, Gourgiotis L, Pucino F, Tolis GJ. Lack of association between Hashimoto thyroiditis and breast cancer: a quantitative research synthesis. *Horm Athens Greece*. marzo de 2002;1(1):35-41.
324. Muller I, Giani C, Zhang L, Grennan-Jones FA, Fiore E, Belardi V, et al. Does thyroid peroxidase provide an antigenic link between thyroid autoimmunity and breast cancer? *Int J Cancer*. 1 de abril de 2014;134(7):1706-14.
325. Muller I, Zhang L, Giani C, Dayan CM, Ludgate ME, Grennan-Jones F. The sodium iodide symporter is unlikely to be a thyroid/breast shared antigen. *J Endocrinol Invest*. marzo de 2016;39(3):323-31.
326. Mariscal Hidalgo AI, Lozano Alonso JE, Vega Alonso T, nombre del Grupo de Investigación del Hipotiroidismo Subclínico en Castilla y León. Prevalence and clinical characteristics of subclinical hypothyroidism in an opportunistic sample in the population of Castile-León (Spain). *Gac Sanit*. abril de 2015;29(2):105-11.
-



## 9. ANEXOS

---





**ANEXO 1: Tabla 14. Asociación ente trabajo actual o reciente (finalizó hace menos de 1 años) en turnos nocturnos y densidad mamográfica.**

	Total (n: 2.591)						Pre-menopáusicas (n:596)						Post-menopáusicas (n:1.995)					
	n	%DM <sup>a</sup>	e <sup>β</sup>	CI-95%	P		n	%DM <sup>a</sup>	e <sup>β</sup>	IC-95%	P		n	%DM <sup>a</sup>	e <sup>β</sup>	IC-95%	P	
Trabajo en turnos nocturnos																		
No	2.509	16,5	1,00				569	25,0	1,00				1.940	14,6	1,00			
Si	82	18,1	1,10	0,93	1,31	0,264	27	31,5	1,26	0,95	1,66	0,105	55	15,1	1,04	0,84	1,28	0,747
<5 años acumulados	21	16,6	1,01	0,72	1,41	0,959	6	33,1	1,32	0,74	2,37	0,343	15	13,1	0,90	0,60	1,34	0,592
5-15 años acumulados	30	17,6	1,07	0,81	1,42	0,634	14	30,6	1,22	0,84	1,78	0,298	16	14,2	0,97	0,66	1,44	0,889
>15 años acumulados	31	19,8	1,20	0,92	1,59	0,185	7	32,0	1,28	0,75	2,17	0,363	24	17,3	1,18	0,86	1,63	0,306
tendencia (por 5-años)	2.591		1,02	0,98	1,07	0,311	596		1,06	0,97	1,14	0,183	1.995		1,01	0,96	1,06	0,645
Frecuencia del trabajo en turnos nocturnos <sup>b</sup>																		
No trabajo en turnos nocturnos	2.509	16,5	1,00				569	25,0	1,00				1.940	14,6	1,00			
5-7 noches/semana	19	16,9	1,03	0,72	1,46	0,874	7	43,9	1,75	1,03	2,97	0,037	12	11,1	0,76	0,49	1,20	0,238
3-4 noches/semana	15	15,7	0,96	0,64	1,42	0,820	2	9,3	0,37	0,14	0,99	0,048	13	16,1	1,10	0,72	1,70	0,652
≤2 noches/semana	48	19,5	1,19	0,95	1,48	0,133	18	31,6	1,26	0,90	1,77	0,177	30	16,7	1,14	0,86	1,52	0,370
tendencia (por categoría)	2.591		1,05	0,98	1,12	0,184	596		1,07	0,96	1,2	0,204	1.995		1,03	0,95	1,13	0,448
Inicio de trabajo en turnos de noche en relación con el 1 <sup>er</sup> parto																		
No trabajo en turnos nocturnos	2.509	16,5	1,00				569	25,0	1,00				1.940	14,6	1,00			
nulípara	14	16,6	1,01	0,67	1,52	0,975	5	31,1	1,24	0,64	2,43	0,522	9	13,2	0,90	0,54	1,53	0,708
Inicio antes de1 <sup>er</sup> parto	17	20,8	1,26	0,87	1,83	0,216	6	38,6	1,54	0,87	2,73	0,138	11	16,4	1,12	0,70	1,80	0,635
Inicio posterior a 1 <sup>er</sup> parto	51	17,8	1,08	0,87	1,34	0,484	16	29,2	1,17	0,82	1,67	0,393	35	15,3	1,05	0,80	1,37	0,741

Modelos log-lineales ajustados por: edad, IMC, paridad, THS, antecedentes de familiares de cáncer de mama, actividad física, tabaquismo, consume de alcohol, ingesta calórica, tipo de mamografía, radióloga, estatus menopáusico (solo para todas las participantes), y centro de cribado incluido como término de efectos aleatorios. <sup>a</sup>Media geométrica ajustada, derivada de los modelos multivariante log-lineal. <sup>b</sup>Valor-p de heterogeneidad (término de interacción entre el estatus menopáusico y la frecuencia de los turnos nocturnos) : 0,036.

**ANEXO 2: Tabla 15. Asociación del trabajo en turnos nocturnos y la densidad mamográfica, análisis de sensibilidad.**

**a) Considerando posibles factores de confusión adicionales,**

	Adicionalmente ajustado por estatus socioeconómico autoreportado (12 missing)				Adicionalmente ajustado por estatus nivel educativo (5 missing)				Adicionalmente ajustado por razón cintura/cadera (12 missing)				Solo mujeres Post- menopáusicas Adicionalmente ajustado por años desde la menopausia (16 missing)			
	n	e <sup>β</sup>	IC-95%	P	n	e <sup>β</sup>	IC-95%	P	n	e <sup>β</sup>	IC-95%	P	n	e <sup>β</sup>	IC-95%	P
<b>Trabajo en turnos nocturno</b>																
No	2.499	1,00			2.504	1,00			2.499	1,00			1.925	1,00		
Si	241	0,96	0,87 1,07	0,456	243	0,95	0,86 1,06	0,338	241	0,95	0,86 1,06	0,357	167	0,99	0,87 1,12	0,817
<5 años acumulados	88	0,91	0,77 1,07	0,244	88	0,90	0,76 1,06	0,216	88	0,90	0,76 1,06	0,195	64	0,89	0,73 1,09	0,260
5-15 acumulados	102	0,88	0,75 1,03	0,107	102	0,87	0,74 1,02	0,082	100	0,87	0,75 1,02	0,081	63	0,92	0,75 1,12	0,387
>15 acumulados	51	1,27	1,02 1,58	0,031	53	1,23	1,00 1,53	0,054	53	1,25	1,01 1,54	0,040	40	1,30	1,01 1,66	0,041
tendencia (por 5-años)	2.740	1,01	0,98 1,04	0,654	2.747	1,00	0,97 1,04	0,778	2.740	1,00	0,97 1,04	0,792	2.092	1,02	0,98 1,06	0,321
<b>Frecuencia de trabajo en turnos nocturnos</b>																
no trabajo en turnos nocturnos	2.499	1,00			2.504	1,00			2.499	1,00			1.925	1,00		
>15 años	83	0,86	0,73 1,02	0,088	83	0,85	0,72 1,01	0,066	82	0,86	0,72 1,02	0,077	61	0,89	0,73 1,09	0,266
5-15 años	46	0,82	0,65 1,02	0,080	46	0,81	0,64 1,01	0,065	46	0,81	0,65 1,02	0,073	29	0,98	0,73 1,31	0,886
1-5 años	29	1,17	0,88 1,56	0,275	30	1,19	0,90 1,57	0,227	30	1,18	0,90 1,56	0,236	20	1,26	0,89 1,79	0,194
Actual o reciente (≤1 año)	82	1,11	0,93 1,31	0,249	82	1,09	0,92 1,30	0,316	75	1,09	0,92 1,29	0,329	55	1,04	0,84 1,29	0,697
tendencia (5-años descenso)	2.739	1,00	0,99 1,01	0,971	2.745	1,00	0,99 1,01	0,883	2.738	1,00	0,99 1,01	0,873	2.090	1,00	0,99 1,02	0,750
<b>Frecuencia semanal de turnos nocturnos</b>																
no trabajo en turnos nocturnos	2.499	1,00			2.504	1,00			2.499	1,00			1.925	1,00		
5-7 noches/semana	69	0,82	0,68 0,99	0,039	69	0,82	0,68 0,99	0,037	67	0,80	0,66 0,96	0,019	53	0,75	0,61 0,94	0,011
3-4 noches/semana	57	0,95	0,77 1,17	0,632	59	0,94	0,76 1,15	0,538	59	0,95	0,77 1,16	0,599	41	1,07	0,84 1,37	0,575
≤2 noches/semana	112	1,07	0,92 1,24	0,377	112	1,06	0,91 1,23	0,478	112	1,07	0,92 1,23	0,402	70	1,16	0,96 1,40	0,136
tendencia (por categoría)	2.737	1,00	0,96 1,05	0,865	2.744	1,00	0,95 1,05	0,964	2.737	1,00	0,96 1,05	0,953	2.089	1,03	0,97 1,09	0,346
<b>Inicio de trabajo en turnos de noche en relación con 1<sup>er</sup> parto</b>																
no trabajo en turnos nocturnos	2.499	1,00			2.504	1,00			2.499	1,00			1.925	1,00		
nulíparas	40	0,96	0,75 1,23	0,747	40	0,94	0,73 1,21	0,642	39	0,94	0,73 1,21	0,650	28	1,03	0,76 1,39	0,867
Inicio antes de 1 <sup>er</sup> parto	81	0,93	0,79 1,11	0,445	82	0,93	0,78 1,11	0,415	81	0,94	0,79 1,11	0,454	51	0,99	0,79 1,24	0,939
Inicio posterior a 1 <sup>er</sup> parto	119	0,99	0,85 1,14	0,842	119	0,98	0,85 1,13	0,769	119	0,98	0,85 1,13	0,763	86	0,99	0,83 1,18	0,897

Modelos log-lineales ajustados por: edad, IMC, paridad, THS, antecedentes de familiares de cáncer de mama, actividad física, tabaquismo, consume de alcohol, ingesta calórica, tipo de mamografía, radióloga, estatus menopáusico (solo para todas las participantes), y centro de cribado incluido como término de efectos aleatorios.

**Tabla 16. Asociación del trabajo en turnos nocturnos y la densidad mamográfica, análisis de sensibilidad.**

**b) Incluyendo o excluyendo sub-grupos específicos de participantes**

	Incluyendo mujeres expuestas a turnos nocturnos por menos de 1 año. Total (n:2.807)					Incluyendo a amas de casa Total (n:3.230)					Excluyendo a mujeres con terapia de reemplazo hormonal actual. Total (n:2.683)					Excluyendo a mujeres con terapia de reemplazo hormonal actual o previa. Total (n:2.470)				
	n	e <sup>β</sup>	IC- 95%	P		n	e <sup>β</sup>	IC- 95%	P		n	e <sup>β</sup>	IC- 95%	P		n	e <sup>β</sup>	IC-95%	P	
<b>Trabajo en turnos nocturno</b>																				
No	2.509	1,00				2.985	1,00				2.451	1,00				2.255	1,00			
Si	298	0,97	0,88	1,06	0,480	245	0,97	0,87	1,08	0,573	232	0,96	0,86	1,06	0,411	215	0,94	0,84	1,05	0,287
<5 años acumulados	138	0,92	0,81	1,05	0,234	88	0,92	0,77	1,09	0,313	85	0,92	0,77	1,08	0,310	79	0,92	0,77	1,09	0,343
5-15 acumulados	102	0,88	0,75	1,03	0,108	102	0,88	0,76	1,03	0,125	99	0,86	0,74	1,01	0,061	92	0,84	0,71	0,99	0,035
>15 acumulados	53	1,25	1,01	1,54	0,040	53	1,26	1,02	1,57	0,034	48	1,28	1,03	1,60	0,029	44	1,25	0,99	1,58	0,060
tendencia (por 5-años)	2.802	1,01	0,98	1,04	0,654	3.228	1,01	0,97	1,05	0,514	2.683	1,01	0,98	1,04	0,680	2.470	1,00	0,97	1,03	0,948
<b>Frecuencia de trabajo en turnos nocturnos</b>																				
no trabajo en turnos nocturnos	2.509	1,00				2.985	1,00				2.451	1,00				2.255	1,00			
>15 años	106	0,87	0,74	1,01	0,067	79	0,87	0,73	1,04	0,138	82	0,85	0,72	1,01	0,065	72	0,84	0,70	1,01	0,065
5-15 años	59	0,95	0,78	1,16	0,624	46	0,83	0,66	1,05	0,116	44	0,80	0,63	1,01	0,061	42	0,78	0,62	1,00	0,046
1-5 años	34	1,16	0,89	1,51	0,281	30	1,20	0,90	1,60	0,203	28	1,23	0,92	1,64	0,164	26	1,21	0,90	1,64	0,212
Actual o reciente (≤1 año)	93	1,09	0,92	1,28	0,320	83	1,12	0,95	1,34	0,286	76	1,12	0,93	1,34	0,208	73	1,09	0,91	1,31	0,343
tendencia (5-años descenso)	2.801	1,00	0,99	1,01	0,886	3.223	1,00	0,99	1,01	0,746	2.681	1,00	0,99	1,01	0,967	2.468	1,00	0,99	1,01	0,779
<b>Frecuencia de trabajo en turnos nocturnos</b>																				
no trabajo en turnos nocturnos	2.509	1,00				2.985	1,00				2.451	1,00				2.255	1,00			
5-7 noches/semana	97	0,82	0,70	0,97	0,017	69	0,83	0,69	1,01	0,057	69	0,82	0,68	0,99	0,039	66	0,82	0,68	1,00	0,049
3-4 noches/semana	68	1,04	0,86	1,26	0,684	60	0,96	0,79	1,18	0,730	55	0,96	0,78	1,19	0,735	49	0,93	0,75	1,16	0,533
≤2 noches/semana	125	1,05	0,91	1,21	0,488	93	1,10	0,93	1,29	0,275	105	1,06	0,91	1,23	0,479	99	1,04	0,89	1,22	0,609
tendencia (por categoría)	2.798	1,00	0,96	1,05	0,852	3.207	1,01	0,96	1,06	0,719	2.680	1,00	0,96	1,05	0,953	2.469	1,00	0,95	1,04	0,841
<b>Inicio de trabajo en turnos de noche en relación con 1<sup>er</sup> parto</b>																				
no trabajo en turnos nocturnos	2.509	1,00				2.985	1,00				2.451	1,00				2.255	1,00			
nulíparas	47	0,96	0,76	1,21	0,726	41	0,97	0,75	1,24	0,796	37	0,94	0,72	1,22	0,635	33	0,88	0,67	1,16	0,382
Inicio antes de 1 <sup>er</sup> parto	94	0,97	0,83	1,14	0,727	82	0,95	0,80	1,14	0,596	80	0,94	0,79	1,12	0,463	72	0,94	0,78	1,13	0,486
Inicio posterior a 1 <sup>er</sup> parto	153	0,99	0,87	1,12	0,850	119	1,00	0,86	1,16	0,998	113	0,99	0,85	1,15	0,904	108	0,98	0,84	1,14	0,770

Modelos log-lineales ajustados por: edad, IMC, paridad, TRH, antecedentes de familiares de cáncer de mama, actividad física, tabaquismo, consume de alcohol, ingesta calórica, tipo de mamografía, radióloga, estatus menopáusico (solo para todas las participantes), y centro de cribado incluido como término de efectos aleatorios.

### ANEXO 3: Publicaciones y comunicaciones a congresos generadas a partir de esta tesis.

---

#### *Comunicaciones a congresos científicos*

- **Pedraza AM**, Pollán M, Santamariña C, Vidal C, Abad S, Salas D, Ascunce N, Pedraz C, Pérez-Gómez B. Densidad mamográfica y enfermedades tiroideas. XXX Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Santander, 17-19 de octubre de 2012. Gaceta Sanitaria 2012; 26(Espec Congr 3): 207.
- **Pedraza AM**, Lope V, Santamariña C, Moreo P, Sánchez-Contador C, Ascunce N, Vidal C, Pollán M, Pérez-Gómez B. Densidad mamográfica y trabajo en turno de noche: DDM-Spain. II Congreso Ibero-Americano de Epidemiología y Salud Pública. Santiago de Compostela, 2-4 de septiembre de 2015
- Pérez-Gómez B, Pollán M, Salas L, Martínez I, Casals M, **Pedraza AM**. Efecto del lector en el análisis de la evolución de la densidad mamográfica con la edad. II Congreso Español de la Mama. Madrid, 22-24 de octubre de 2015.
- **AM Pedraza-Flechas**, P Fernández-Navarro, M Pollán, M Marin, P Moreo, M Ederra, D Salas-Trejo, C Vidal, C Sánchez-Contador, C Santamariña, C Pedraz-Pingarrón, B Pérez-Gómez. Razón dedos índice/anular y Densidad Mamográfica en Mujeres Españolas: DDM-Spain/Var-DDM. XXXIV Reunión Científica de la Sociedad Españolas

de Epidemiología, XI Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia. Sevilla  
14-16 de Septiembre de 2016.

### *Artículos científicos*

- **AM Pedraza-Flechas**, V Lope, C Sánchez-Contador, C Santamariña, C Pedraz-Pingarrón, P Moreo, M Ederra, J Miranda-García, C Vidal, R Llobet, N Aragonés, Dolores Salas-Trejo, Marina Pollán, B Pérez-Gómez. High Mammographic Density in Long-Term Night-Shift Workers: DDM-Spain/Var-DDM. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2017. In press. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0507. (Factor de impacto WOS: 3.62 Q1 en Public Environmental and Occupational Health)
- **AM Pedraza-Flechas**, V Lope, P Moreo, N Ascunce, J Miranda-García, C Vidal, C Sánchez-Contador, C Santamariña, C Pedraz-Pingarrón, R Llobet, N Aragonés, D Salas-Trejo, M Pollán, B Pérez-Gómez. Sleep patterns, sleep disorders and mammographic density in spanish women: The DDM-Spain/Var-DDM study. *Maturitas* 2017;99:105-108. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.02.015. (Factor de impacto WOS: 3.12 Q1 en Obstetrics and Gynecology).
- **AM Pedraza-Flechas**, V Lope, C Vidal, C Sánchez-Contador, C Santamariña, C Pedraz-Pingarrón, P Moreo, N Ascunce, J Miranda-García, R Llobet, N Aragonés, D Salas-Trejo, M Pollán, B Pérez-Gómez. Thyroid disorders and mammographic

density in Spanish women: Var-DDM study. The Breast 2017 (en revisión). (Factor de impacto WOS: 2.74 Q1 en Obstetrics and Gynecology)